

المعالجة الكيميائية للبرداء (الملاريا)

الطبعة الثانية المفعمة



منظمة الصحة العالمية
الأمم المتحدة

١٩٥٤

صدرت الطبعة العربية عن المكتب الإقليمي لشرق البحر المتوسط بالتعاون مع برنامج :
الخليج العربى لدعم منظمات الأمم المتحدة الإنمائية .

اهداءات ١٩٩٦

د/ محمد محمد الجواحي

مدرس القلب بطب الزهازيق

المعالجة الكيميائية للبرداء (الملاريا)

الطبعة الثانية المنقحة

ل.ج. بروس — شوات (المحرر)
أستاذ فخري الصحة المدارية بجامعة لندن
والمدير السابق لمعهد روس التابع للمدرسة
لندن لصحة وطب المناطق المدارية ، لندن ، انكلترا

كريغ ج. كاليفيلد
مدير قسم العلاج التجريبي ،
معهد والتر ريد العسكري للبحوث ،
واشنطن
الولايات المتحدة الأمريكية

و.ه. بلاك
أستاذ طب المناطق المدارية
معهد الكومنولث للصحة ،
جامعة سدني
سدني ، استراليا

و. بيتسرز
أستاذ علم الحيوانات الأولى
بمدرسة لندن لصحة وطب المناطق المدارية ،
لندن ، انكلترا ، والأستاذ السابق لعلم
الطفيليات بمدرسة ليفربول لطب
المناطق المدارية ، ليفربول ، انكلترا

د.ف. كاليد
كبير المستشارين الإقليميين
للبرداء بالمكتب الإقليمي
لنظمة الصحة العالمية
بجنوب شرق آسيا ،
نيودلهي ، الهند

و.ه. فيرنز دورفسر
رئيس وحدة البحوث والتحريرات الفنية التابعة
لبرنامج العمل الخاص بالبرداء
بمنظمة الصحة العالمية
جنيف ، سويسرا

صدرت الطبعة المنقحة من المكتب
الإقليمي لشرق البحر المتوسط ،
الاسكندرية ، ١٩٨٨



صدرت الطبعة الاصلية عن
المقر الرئيسي لمنظمة الصحة
العالمية ، جنيف ، ١٩٨٦

الطبعة الأولى ١٩٥٥
الطبعة الثانية ١٩٨١
الطبعة الثانية المنقحة ١٩٨٦
الطبعة العربية ١٩٨٨

ISBN 92 - 9021 - 033 - 8

منظمة الصحة العالمية ١٩٨٨

تتمتع منشورات منظمة الصحة العالمية بحقوق الطبع المنصوص عليها في البروتوكول رقم ٢ بالاتفاق العالمي لحقوق الطبع. ولإعادة طبع أو ترجمة منشورات المكتب الإقليمي لشرق البحر المتوسط ، سواء جزئياً أو كلياً ، ينبغي التقدم بطلب إلى المكتب الإقليمي ، الاسكندرية ، مصر ، وهو يرحب بمثل هذه الطلبات.

إن التسميات المستخدمة ، وطريقة عرض المواد الواردة بهذه الوثيقة ، لا تعبر إطلاقاً عن رأي مدير عام منظمة الصحة العالمية فيما يتعلق بالوضع القانوني لأي بلد ، أو إقليم ، أو لسلطات أي منها ، أو بشأن تحديد حدودها أو مجموعها.

كما أن ذكر شركات أو منتجات تجارية معينة لا يعني أنها محتملة أو موصى بها من قبل منظمة الصحة العالمية ، تفضيلاً لها على سواها مما يمثّلها ولم يرد ذكرها . وفيما عدا الخطأ والسهو تميز أسماء المنتجات المسجلة الملكية بوضع خط تحتها.

المحتوى

الصفحة

١	تقديم بقلم المدير العام لمنظمة الصحة العالمية
٣	تطورات المعالجة الكيميائية لليرداء (الملاريا) : ١٩٨١ — ١٩٨٦
١١	الفصل الأول — عموميات
١١	مقدمة
١١	نبذة تاريخية
٢٧	الفصل الثاني — الجوانب الأساسية للمعالجة الكيميائية لليرداء
٢٧	الأساس المنطقي للمعالجة الكيميائية لليرداء
٣٣	دور المناعة في المعالجة الكيميائية لليرداء
٣٧	الكيمياء الحيوية لطفيليات اليرداء وتقييم مفعول مضادات اليرداء
٤٠	التصنيف البيولوجي لمضادات اليرداء
٤٣	البنية الكيميائية العامة لمضادات اليرداء
٤٨	مناقشة بعض مضادات اليرداء
٦٥	الاعتبارات الدوائية العامة
٦٧	التعبير عن الجرعات ووصف الأدوية للأطفال
٧٠	تسميات مضادات اليرداء ورصد آثارها المؤذية
٧٣	الفصل الثالث — دوائيات المركبات المستخدمة حالياً
٧٣	مركبات فردية
٧٣	الكينين
٨٠	الديهاكين ومركبات ٨ — أمينوكينولون الأخرى
٨٥	الميباكين
٨٧	الكلوركين ومركبات ٤ — أمينوكينولون الأخرى
٩٣	البروغرانيل ومضاهات البروغرانيل —

المحتوى

الصفحة

١٠٢	البيرويتامين
١٠٦	ثلاثي المعنيم
١٠٨	السلفوناميدات والسلفونات
١١٤	التراسيكلينات
١١٧	التوليفات المتأخرة للمركبات المضادة للجذء

الفصل الرابع — مضادات جديدة للبداء قيد التطوير

١٢١	انجهاات عامة
١٢٤	مركبات ٩ — فينانتين ميتانول
١٢٦	مركبات ٤ — كينولين ميتانول
١٢٩	مركبات ٤ — يهيدرين ميتانول
١٣٠	مركبات الأهل تيو كينازولين
١٣١	مركبات الفينيل فيسول
١٣٣	مركبات ثنائي الهيدروتيانين
١٣٤	مركبات السيكونتيين لكون
١٣٦	ملحوظة

الفصل الخامس — مقاومة الأدوية في البداء

١٣٧	تعريف مقاومة الأدوية وتدرج الاستجابة لمضادات البداء
١٣٩	المقاومة لمضادات البداء الشائعة
١٤٩	منشأ وآلية مقاومة الأدوية
١٥٢	العرف على المقاومة
١٥٥	اعتبار في الزجاج لتقدير المفعول المبد لتقسيمات المتصورة المنجلية في الدم

الفصل السادس — الاستعمال السريري للأدوية المضادة للبداء

١٥٨	المسار السريري للبداء
١٦٠	علاج البداء الحادة

المحوى

الصفحة

١٦٣	علاج المرض المعاد و الناكس
١٦٦	علاج المرض الوخيم
١٧٢	علاج البداء المقاومة لمركبات ٤ — أمينوكينولين
١٧٤	علاج البداء في الأطفال
١٧٨	علاج البداء في الحوامل
١٨٠	علاج البداء في حالات الماعة الجزئية
١٨١	البيلة الميموغلوبينية البديائية (حمى البرل الأسود) وعلاجها
١٨٤	الآثار الضارة لمضادات البداء

١٩٨	الفصل السابع — الاستعمال الوقائي للأدوية المضادة للبداء
١٩٨	الوقاية الكيميائية والكتب
٢٠٦	إعطاء الأدوية في برامج مكافحة البداء
٢١٥	الوقاية من البداء التي تحدث عرضيا بنقل الدم
٢١٦	تكلفة الإعطاء الجموعي للأدوية
٢١٩	الملاحق

٢٢١	الملاحق ١ — شرح المصطلحات والتعريفات
	الملاحق ٢ — الأسماء الدولية غير المسجلة الملكية وبعض الأسماء الأخرى غير المسجلة الملكية والأسماء المسجلة الملكية
٢٤٠	والأرقام الرمزية للأدوية المضادة للبداء
٢٦١	الملاحق ٣ — التركيبات المعتادة لمضادات البداء
	الملاحق ٤ — اختبارات الكشف عن وجود مضادات البداء في السوائل البيولوجية
٢٦٥	الملاحق ٥ — إجراءات تقييم استجابة طفيليات البداء للأدوية في الجسم الحي ... ٢٨٠
	الملاحق ٦ — اختبارات حساسية المتصورة المنجلية للكلوركين والمفلوكين في الزجاج
٢٨٨	
٣٥٠	• شكر وتقدير
٣٥٧	• مراجع مختارة

تقديم

أوصت لجنة خبراء البُرءاء (الملاريا) التابعة لمنظمة الصحة العالمية في دورتها الرابعة التي عقدت في كمبالا بأوغندا في كانون الأول/ ديسمبر ١٩٥٠ بتلخيص المعلومات المتعلقة بخصائص الأدوية المضادة للبُرءاء ، وذلك لكي ينتفع بها العاملون في مهنة الطب. وبناء على ذلك تم تعيين لجنة صياغة للقيام بهذه المهمة ، تكوّنت من السير غوردون كوفيل (رئيساً) والدكتور ج. روبرت كواتني ، والدكتور جون وفيلد ، والمقدم جازوانت سينغ. وقد قام أعضاء لجنة الصياغة بإعداد كتاب تمت مراجعته بالتشاور مع عدد من الخبراء في هذا المجال ، ونُشر في دراسة لمنظمة الصحة العالمية تحت عنوان المعالجة الكيميائية للبُرءاء (الملاريا) (١٩٥٥).

ومنذ نُشر هذه الدراسة زادت المطبوعات العلمية حول هذا الموضوع من ناحيتي الكم والكيف. وقد قامت منظمة الصحة العالمية نفسها بنشر تقارير المجموعات العلمية للمعالجة الكيميائية للبُرءاء ومقاومة المُتَصَوِّرات Plasmodia للأدوية المضادة للبُرءاء ، وذلك في سلسلة تقاريرها الفنية. ومع ذلك فإن المعلومات الحديثة مُتَنَبِّهة على نطاق واسع في المطبوعات الخاصة بهذا الموضوع ، وهناك حاجة إلى جُمْعِها معاً لكي يستخدمها كل من يشترك على أي نحو في مكافحة البُرءاء. وجدير بالذكر أيضاً أن التقدم العلمي الهام الذي تحقّق خلال الأعوام العشرين الماضية يتعلق بمعرفة آثار الأدوية الموجودة فعلاً ، أكثر مما يتعلق بإنتاج أدوية جديدة. ولقد أظهرت البحوث التي اشتملت على اختبار وفحص أكثر من ٢٥٠٠٠ مركّب أن أربعة مركّبات أو خمسة فقط تنطوي على مفعول علاجي يكفي لتبيير إجراء اختبارات سريرية (أكلينيكية) وحقيقية. ويتضمن هذا الكتاب الملاحظات الخاصة بهذه المركّبات.

وتُعتبر المعالجة الكيميائية ذات أهمية عظيمة وذلك منذ المحاولات الأولى لمكافحة البُرءاء. ومع ذلك فإن إنتاج مبيدات حشرية ثُمَالِيَّة (متبقية) قد حَسَّبَ إلى حد ما دَوْرَ الأدوية المضادة للبُرءاء ، خصوصاً في أواخر الخمسينات والستينات من هذا القرن. ومع البُعْث البُرءاء من جديد بشكل مثير في عديد من البلدان وزيادة مقاومة الناقلات للمبيدات الحشرية ، فإن الأدوية المضادة للبُرءاء استردت أهميتها من جديد ، وذلك رغم مقاومة بعض دَوْرَاري المُتَصَوِّرة المنجلية P. Falciparum للمركّبات ٤ — أمينوكينولين ، وخصوصاً في

جنوب شرق آسيا ، وأمريكا الجنوبية ؛ ولليبيريتامين والبروغوانيل في أفريقيا. وتمثل هذه المقاومة مبرراً إضافياً لتجميع في هذا الكتاب معلومات عن جميع الأدوية المُتاحة ، واستعمالها (سواء بمفردها أو مع غيرها) وجرعاتها وأشكالها ونظم استعمالها في مختلف الأغراض (سواء للوقاية أو الكُتبت أو العلاج الجذري) وكذلك سُميتها أو آثارها المؤذية. ومن شأن هذا الكتاب الحديث أن يساعد الأطباء على اختيار الأنسب من مضادات البرداء ، إما للاستعمال العام أو لعلاج الحالات الفردية.

وفي الوقت الذي تنظر فيه الحكومات المختلفة في إنشاء نظام للرعاية الصحية الأولية^(١) كأساس لإنجاز المهام الأساسية لبلوغ هدف تحقيق الصحة للجميع بحلول سنة ألفين ، فإن هذا الكتاب يمثل إسهاماً مهماً من جانب منظمة الصحة العالمية. كما أنه ينطوي على أهمية خاصة بالنسبة للبلدان الأفريقية الواقعة جنوب الصحراء ، حيث لا يمكن تنفيذ برامج منظمة لمكافحة البرداء على نطاق واسع ، وحيث تمثل مضادات البرداء من الناحية العملية الوسيلة الوحيدة الفعالة للوقاية من المرض وتخفيض الوفيات الناجمة عنه. والحقيقة أن مثل هذه الأدوية ، إذا ما تيسرت بسهولة ، لسكان المناطق الريفية في أفريقيا ، فسوف تقلل جداً من عدد الوفيات الناجمة عن البرداء والتي تقدر بنحو مليون وفاة سنوياً بين الأطفال دون الخامسة من العمر.

وأود أن أختتم هذه المناسبة لأعرب عن شكري للمحرر والمؤلفين الذين خصصوا الكثير من وقتهم لإعداد هذا الكتاب.

الذكر هافدان ماهلر

المدير العام لمنظمة الصحة العالمية

(١) منظمة الصحة العالمية/ اليونسف (١٩٧٨) الرعاية الصحية الأولية. تقرير المؤتمر الدولي للرعاية الصحية الأولية ، ألاما ، الاتحاد السوفيتي ، ١٦ - ٢٠ أيلول/سبتمبر ١٩٧٨. جنيف ، منظمة الصحة العالمية.

تطورات

المعالجة الكيميائية للبرداء (الملاريا) : ١٩٨١ - ١٩٨٦

منذ نشر الطبعة الثانية من هذا الكتاب في عام ١٩٨١ ، حدث عدد من التطورات في المعالجة الكيميائية للبرداء (الملاريا) ، وقد استعرضت مجموعة علمية للمعالجة الكيميائية للبرداء هذه التطورات في جتيف في أيلول / سبتمبر ١٩٨٣ . وأكد تقرير هذه المجموعة^(١) التأثير الخطير لمقاومة المتصورة المنجلية *Plasmodium falciparum* للأدوية وزيادة انتشارها ، خاصة في أفريقيا جنوب الصحراء . ويشتمل التقرير ، بشكل مفصل ، على النتائج التي تم الحصول عليها باستعمال المفلوكين وتوليفة combination المفلوكين والسلفادوكسين والبيريثامين . وقد تم حديثاً تسجيل كل من المفلوكين بمفرده وتوليافته ، وسوف تتوفر قريباً هذه التوليفة لعلاج البرداء المتعددة المقاومة multiresistant . وقد عانيت هذه المجموعة العلمية بالحفاظ على نجاعة efficacy الأدوية المضادة للبرداء ، ولقدمت توصيات بشأن استخدامها عملياً . وحيث أنه لا يمكن تجنب ظهور المقاومة للمركبات المضادة للبرداء إلى الأبد ، فسوف تكون هناك حاجة دائمة إلى أدوية جديدة . ومركبات الفينانترين ميتانول والبيهيدين ميتانول من المركبات المرشحة لذلك ، وهي في مرحلة متقدمة من التطوير وتبشر بخير كثير . وقد يصبح الأرتيميزينين artemisinin (كينغ هاوسو qinghaosu) وبعض مشتقاته من الأدوية النافعة في المعالجة العاجلة للبرداء المتصورة المنجلية الوخيمة . كما أن هناك مركبات جديدة بالتطوير قبل السريري والسريري . غير أن هذه الإستقصاءات ، وكذا البحث عن أدوية مرشحة جديدة وقواعد مبتكرة للمعالجة الكيميائية للبرداء سوف تعتمد بشكل كبير على مدى كثافة البحث في المستقبل .

وقد أخذت المعالجة الكيميائية للبرداء في السنوات الأخيرة دوراً رئيسياً في مجال الرعاية الصحية الأولية ، وفي الاستجابة للأهداف الأساسية لمنع الوفيات والحد من المراضة والمعاناة من البرداء . وقد مكنت مضادات البرداء من مواصلة تحقيق هذه الأهداف في مناطق لا

(١) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٧١١ ، ١٩٨٤ (الترجم في المعالجة الكيميائية للبرداء (الملاريا) : تقرير مجموعة علمية تابعة لمنظمة الصحة العالمية).

يمكن فيها تطبيق التدابير الأخرى المضادة للبداء لأسباب تقنية ، أو عملية ، أو مالية. ومن ثم ، فإنه من الأهمية بمكان وضع أسس رشيدة لاستعمال الأدوية المضادة للبداء وذلك في سبيل المحافظة على نجاعتها.

والأجزاء التالية تبرز التطورات التي طرأت على المعالجة الكيميائية للبداء منذ نشر الطبعة الثانية من «المعالجة الكيميائية للبداء». وقد استلزم هذه التطورات إدخال عدد من التغييرات في الفصول الرئيسية للكتاب.

مقاومة المتصورة المنجلية للأدوية

أظهرت مقاومة المتصورة المنجلية *P. falciparum* للكلوروكين في شرق آسيا وإفريقيا منذاً من التوسع وانتشاراً كبيراً جهة الغرب. فأصبحت إندونيسيا ، بأكملها ، بل وعملياً جميع مناطق الهند الموبوءة بالمتصورة المنجلية ، متأثرة الآن بمقاومة الكلوروكين ، التي تم أيضاً الإبلاغ عنها من إحدى البور في شمال باكستان. وفي أمريكا الجنوبية ، استمر الوضع دون تغير إلى حد كبير فيما يتعلق بالتوزيع الجغرافي للمتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين ، ولكن هناك زيادة عامة في درجة المقاومة.

وقد حدثت تغيرات كبيرة تنذر بالخطر في أفريقيا جنوب الصحراء وفي الجزر الواقعة على مهبلة من الساحل الشرقي. وتم الإبلاغ عن المتصورة المنجلية *P. falciparum* المقاومة للكلوروكين في ١٤ دولة أفريقية ، هي أنغولا ، وبوروندي ، وجمهورية أفريقيا الوسطى ، وجزر القمر ، والغابون ، وكينيا ، وندغشقر ، وملاوي ، وناميبيا ، والسودان ، وأوغندا ، وجمهورية تنزانيا المتحدة ، وزائير ، وزامبيا. وفي حين أن الكلوروكين مازال نافعاً جداً في علاج البداء المنجلية بالنسبة لمعظم الأشخاص ذوي المناعة الجزئية ، فقد لوحظ حدوث عدد كبير من الإستجابات بدرجة مقاومة ٢٢ (R II) وحتى ٣٣ (R III) عند الأطفال الصغار خصوصاً في ملاوي وجمهورية تنزانيا المتحدة وزامبيا.

كما انتشرت أيضاً مقاومة توليفة combination الخط الأول البديلة التي تضم السلفاداكسين والبيريثامين ، وترسخت في مناطق معينة ذات مقاومة شديدة للكلوروكين في أمريكا الجنوبية وشرق آسيا ، مثل البرازيل ، وكولومبيا ، وكمبوديا الديمقراطية ، وتايلاند ، وفيتنام. ففي أجزاء من تايلاند ، على سبيل المثال ، تأثرت نجاعة efficacy السلفاداكسين — بيبيريثامين إلى درجة تحول دون استعمال هذه التوليفة بصورة روتينية في بداية علاج بداء المتصورة المنجلية. كما أبلغ أيضاً عن مقاومة المتصورة المنجلية

للسلفاداكسين — بيوتامين من دول في شرق أفريقيا مثل كينيا ، وجمهورية تنزانيا المتحدة وزامبيا .

تقييم استجابة المتصورة المنجلية للأدوية

بينما تكون الملاحظة بعد العلاج لمدة ٢٨ يوماً كافية بشكل عام ، وإن كان ذلك ليس دائماً ، لاستبعاد الإستجابات التي هي من درجة المقلومة م (R1) في اختبار الكلوروكين في الجسم الحي ، فإن هناك حاجة لمدة أطول بكثير تبلغ ٦٣ يوماً للتحقق من الإستجابات الحساسة للمفلوكين . وذلك نتيجة للعمر النصفى half-life الطويل للمفلوكين (عادة ٢٠ - ٣٠ يوماً في البالغين) .

وقد استُبعد الاختبار الكبري macrotest في الزواج . لحساسية المتصورة المنجلية للمفلوكين واستبدل به الاختبار الصغري microtest ، الذي يتوفر أيضاً في الوقت الحالي لاختبار الحساسية للأمودياكين . والكينين ، بالإضافة إلى الكلوروكين والمفلوكين . ويجري حالياً تطوير طريقة للاختبار الصغري لتقييم الحساسية للسلفاداكسين . — بيوتامين .

الوقاية الدوائية من الترداء (اللقاح)

وردت توصيات مفصلة بشأن الوقاية الدوائية من الترداء بالنسبة للزائرين غير ذوي المناعة لمناطق الإصابة بالترداء ، والأشخاص غير ذوي المناعة وذوي المناعة الجزئية المقيمين في مناطق الإصابة بالترداء ، ومجموعات معينة معرضة للإصابة ، في تقرير المجموعة العلمية للمعالجة الكيميائية للترداء^(٢) . فلم يُعد من الممكن التوصية باستخدام البيوتامين pyrimethamine بمفرده للوقاية . وقد بينت الملاحظات الحديثة في شرق أفريقيا^(٣) ، حول تعاطي ٢٠٠ مغ من البروغوانيل proguanil يومياً ، أن هذا الدواء احتفظ بمقدرة وقائية ملحوظة ضد ترداء المتصورة المنجلية .

ومن المتوقع أن يؤدي إدخال المفلوكين ، الذي بات وشيكاً ، إما بمفرده أو مضافاً إليه السلفاداكسين والبيوتامين ، إلى تعديل التوصيات الوقائية في مناطق انتشار المتصورة

(٢) سلسلة التقارير التقنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٧١٩ ، ١٩٨٤ .

(٣) McLarty, D.G. ET AL., Lancet, 2: 656 — 658 (1984) .

المجلية المتعددة المقاومة ، حيث تمثل الممارسة الشائعة حتى الآن في إعطاء توليفة combination تضم أحد مركبات ٤ — أمينوكينولين (أمودياكين أو كلوروكين) مع السلفادكسين — بيريتامين.

الاستعمال التطبيقي لمضادات البرداء

تم استعراض الاستعمال التطبيقي operational للأدوية المضادة للبرداء بصورة مستفيضة من قبل المجموعة العلمية للمعالجة الكيميائية للبرداء في عام ١٩٨٣^(١) ونظراً لضغوط الانتقاء selection الشديد الذى يؤدي إليه الاستعمال الجموعى للأدوية (ولاسيما إذا حدث ذلك بصورة متكررة) وما يصاحبه من خطر تشجيع وتعميل حدوث وانتشار مقاومة الدواء ، فلم يعد يوصى بالاستعمال والوقاية على مستوى جموعى. وبدلاً من ذلك ، يوصى باستعمال مقررات من جرعات شافية لعلاج حالات البرداء السريعة ، على أساس التشخيص المجهرى كلما أمكن ذلك. ويتلهم مفهوم الرعاية الصحية الأولية مع هذه الطريقة ، التي لا مناص منها عملياً في مناطق المقاومة المتعددة ، عندما تكون هناك حاجة إلى استعمال أدوية بديلة مرتفعة الثمن نسبياً. وتقتل النساء الحوامل الفتة الوحيدة ضمن المقيمين ذوي المناعة الجزئية في مناطق الإصابة بالبرداء ، التي يوصى لها بالوقاية الدوائية (من الشهر الرابع للحمل إلى ٦ أسابيع بعد الولادة).

ويجب عدم اللجوء إلى المعالجة الظنية presumptive (أي المعالجة التي تُعطى لحالة برداء مفترضة وقت أخذ عينة من الدم للفحص ، بفرض تفريغ الأعراض ، ومنع العدوى) إلا عندما يمكن جعل المدة المتقضية بين أخذ عينة الدم وتعاطي العلاج الشافي أقل من ٧ أيام. ومن شأن الاعتبارات السابقة أن تحول دون الإستمرار في استعمال جرعات صغيرة من الأدوية قد لا تكون شافية ، في المناطق التي تكون فيها المناعة العامة مرتفعة نسبياً ، مثل أفريقيا المنانة. وبهنيى استعمال جرعات شافية بدلاً منها . وهى تعد ضرورية بدرجة أكبر عندما يشير وجود إصابات سريرية إلى عدم كفاية المناعة عند المرضى فرادى.

المعالجة المجردة لبرداء المتصورة النشيطة والبسوية

تعتمد المعالجة المبيدة للهاوج hypnozoites (المضادة للاتكاس) بالنسبة لبرداء المتصورة النشيطة vivax والبسوية ovale عند البالغين عادة ، على مقرر مدته أسبوعان

(٤) سلسلة المظهر النشيط لنظمية الصحة العالمية ، رقم ٧١١ ، ١٩٨٤ .

يتمثل في جرعات يومية من قاعدة البريماكين مقدارها ١٥ مغ ، عقب تعاطي علاج مبيد للمتقسّمت schizonts في الدم ، باستعمال أحد مركبات ٤ — أمينو كينولين. وقد يؤدي ذلك إلى حدوث الميتيموغلوبينية methaemoglobinemia وانحلال الدم hemolysis بدرجة كبيرة عند الأشخاص المصابين بعَوَزٍ إنظيم نازعة هيدروجين الغلوكوز — ٦ — فُسفات (G6PD) ، والذين يتم علاجهم على نحو أكثر فاعلية بجرعات أسبوعية من البريماكين مقدارها ٤٥ مغ لمدة ٨ أسابيع. وبعد هذا النظام العلاجي أكثر تحملاً من تعاطي جرعة أصغر يومياً ، ويمكن إعطاؤه دون تحرُّر مسبق. عن إنظيم نازعة هيدروجين الغلوكوز — ٦ — فُسفات (G6PD) وبعد هذا ميزة في المناطق التي يتكرر فيها حدوث عوز هذا الإنظيم.

معالجة البُرءاء الوحيدة والمتضاعفة

أشارت الدراسات الحديثة حول معالجة البُرءاء الحفية cerebral إلى وجوب الامتناع عن استعمال السترويدات القشرية في معالجة هذه الحالة^(٥). كذلك ، فإن استعمال المبيبات غير مفيد وقد يكون خطيراً بشكل مهدد^(٦).

وتسمح جرعة تحميل أولية من الكينين مقدارها ٢٠ مغ / كغ من وزن الجسم ، للمرضى المصابين بالبُرءاء الحفية والمعروفين بأنهم لم يتلقوا علاجاً من قبل ، بالحصول على مستويات عالية من الدواء في المصوِّرة (البلازما) (١٥ — ٢٠ مغ من الكينين/لتر) في الطور الحاد. وتلحق نجاعة هذه المعالجة مخاطر السمية. ويتمتع المرضى الذين أعطوا جرعة التحميل هذه بفرصة أكبر في البُقياء على قيد الحياة من أولئك الذين يتم علاجهم بالطريقة التقليدية^(٧). وقد وُجد أن الحرائك الدوائية pharmacokinetics للكينين تتأثر تأثيراً كبيراً بملوى الملاها ، فتصبح تصفية الدواء وحجم توزيعه الظاهري أقل أثناء الطور الحاد لبُرءاء المتصورة المنجلية. ومن ثم ، فإن خفض جرعة الكينين بعد التحسّن السريري (كما هو مقترح في طبعة ١٩٨١ من هذا الكتاب) لإجراء غير سليم ويوصى بإعطاء الكينين في ثلاث جرعات يومياً مقدار كل منها ١٠ مغ / كغ من وزن الجسم وليلة ٧ — ١٠ أيام (انظر الجدول ٧ ، بالصفحة ١٦٣).

(٥) Warrell, D.A. ET AL. New England Journal of medicine 306:313 - 319 (1982).

(٦) Punyagupta, S. ET AL. American Journal of tropical medicine and hygiene, 23: 531 - 559 (1974)

(٧) White, N.J. ET AL. American Journal of Medicine, 73, 564 — 572 (1982).

ويمنع منعاً باتاً حقن الكينين زرقاً (بالعضل أو الوريد) في الأطفال خوفاً من التسمم. وقد بينت دراسات أجراها هويت وزملاؤه^(٨)، أن الكينيدين أكثر فعالية من الكينين. وأكدت هذه النتيجة ملاحظات أخرى، وإن كانت لم تُنشر بعد. وبالتالي، يعد الكينيدين، حيث لا يتوافر الكينين، بديلاً مقبولاً في المعالجة العاجلة للبداء الشديدة والمتضاعفة. ويوجد هذا الدواء عادة في أقسام طب القلب بالمستشفيات. ومع ذلك، ينبغي توجيه عناية خاصة للسيطرة على أي آثار للكينيدين تكون سامة للقلب.

المفلوكين

بعد دراسات مفصلة في المرحلة قبل السريرية، وكذلك اختبارات سريرية وميدانية مستفيضة^(٩)، تم تسجيل كل من المفلوكين mefloquine وتوليفته مع السلفاداكسين والبيريثامين في سوسرا. وتسجيل التوليفة مازال معلقاً في دول عديدة تمثل فيها المتصورة المنجلية المقاومة للأدوية متعددة مشكلة عويصة.

وقد ثبت من التجارب التجريبية أن التوليفة التي تضم السلفاداكسين والبيريثامين بالإضافة إلى المفلوكين تؤثر اثباتاً المقاومة ضد المفلوكين. وبالتالي، فإنه ليس من المزمع استعمال أو حتى تسويق المفلوكين بمفرده (وهو مسجل تحت اسم لانام Lariam) في الدول التي توجد بها المتصورة المنجلية. كذلك يعتقد أن استعمال توليفة المفلوكين مع السلفاداكسين والبيريثامين (والتي سوف تتوافر تحت الاسم التجاري فانسيميف Fansimef) ستكون مقصورة إلى حد كبير على العلاج الشافي للبداء المتصورة المنجلية.

وتعوي أقراص الفانسيميف على ٢٥٠ مغ من قاعدة المفلوكين و ٥٠٠ مغ من السلفاداكسين، و ٢٥ مغ من البيريثامين. وتتكون الجرعة الشافية للبالغين ذوي الوزن الطبيعي (٥٠ - ٧٠ كغ) من ٣ أقراص من الفانسيميف يتم تعاطيها في جرعة واحدة. ويجب ضبط الجرعة للبالغين والأطفال فوق سن الخامسة، على أساس ١٢٥٠ مغ من قاعدة المفلوكين لكل كغ من وزن الجسم. والدواء يُحتمل بصورة جيدة بشكل عام، ولكن ينبغي نصيح المرضى الذين يعانون بالفانسيميف بلزوم الفراش لمدة ٣ أيام على الأقل، والأفضل ٧ أيام. ولم يتم بعد الترخيص بإعطاء الفانسيميف للحوامل والأطفال دون الخامسة من العمر، حيث أنه لم يتم بعد استكمال المشاهدات السريرية المناسبة.

(٨) White, N.J. ET AL. Lancet, 2: 1069 - 1071 (1981)

(٩) سلسلة التقارير الفنية لخدمة الصحة العالمية رقم ٧١١، ١٩٨٤.

وبعد ، فإن المجموعة العلمية للمعالجة الكيميائية للجذاء ، اعترافاً منها بالحاجة الملحة لحماية المفلوكين وضمان انتشاره ، توصي بقوة بما يلي :

(أ) أن تقوم الحكومات بإصدار التشريعات التي تسمح بالمراقبة التامة لاستيراد وتوزيع واستعمال المفلوكين بمفرده أو في توليفات دوائية.

(ب) أن يقصر استعمال المفلوكين في مناطق التوطن قصراً صارماً على علاج هجمات البرداء الحادة التي يحتمل أن تكون ناتجة عن المتصورة المنجلية المتعددة المقاومة للأدوية في جماعات معينة.

(ج) أن تستعمل التوليفات الدوائية التي يُعرف أنها تؤخر ظهور مقاومة الأدوية ، في الوقاية والعلاج بدلاً من المفلوكين وذلك في حالة توافرها.

(د) أن لا يوزع المفلوكين للإستعمال كلواء وإي مفرد للمقيمين في مناطق التوطن.

الفصل الأول

عموميات

مقدمة

نحاول بقدر الإمكان في الطبعة الحالية من هذا الكتاب الحفاظ على الخطوط العريضة للطبعة السابقة ، على أن تشمل في نفس الوقت معظم التغيرات الهامة التي طرأت على المعالجة الكيميائية للثَرْداء malaria خلال التقدُّن الماضيين ، وبخصوصاً تلك التي حدثت بسبب ظهور مقاومة المتصورات plasmodia لمضادات البداء (المالاريا) التي تُعْمَل عليها كثيراً.

وقد سهَّل من مهمة المؤلفين إصدار منظمة الصحة العالمية عدداً من الوثائق التي تتمتع بصفة دورية المشكلات الميدانية ، الناجمة إما عن الصعوبات العملية في استئصال الثَرْداء أو عن العقبات التقنية.

ويهدف هذه الطبعة الثانية من الكتاب في المقام الأول إلى معاونه العاملين في مهنة الطب والصحة العامة في البلدان النامية بالمناطق المدارية tropical حيث مازالت الثَرْداء منتشرة. كما يؤمل أيضاً أن يُستخدم هذا الكتاب بوصفه مرجعاً يسهل الرجوع إليه من قِبَل الأطباء الممارسين في العديد من أنحاء العالم التي تنتشر فيها حالات الثَرْداء الوافدة imported بصورة متزايدة: كذلك فهذه الطبعة ذات أهمية بالنسبة للطلاب والخريجين ، كما أنها تقدم المشورة للمساعدين الطبيين الذين يحتاجون إلى تدنيب أكثر تقدماً في برامج الرعاية الصحية. ومن شأن تيسر المعلومات الحديثة عن الوقاية من الثَرْداء وعلاجها أن يسهِّل تقديم النصائح الصحيحة للمسافرين إلى البلدان المدارية.

نبذة تاريخية

منذ أقدم العصور كانت الثَرْداء (المالاريا) واحدة من أكثر أمراض الإنسان انتشاراً ، كما أنها تصيب بصفة خاصة سكان الأقاليم المدارية ، ولكنها كانت تصيب في الماضي سكان الأقاليم المعتدلة أيضاً. والثَرْداء أيضاً واحدة من أقدم الأمراض التي ذُكرت في الكتابات

القديمة في مصر والهند والصين. وقد أورد بُقراط وصفاً كاملاً لأعراضها السريية (الكليسيكية) قبل الميلاد بأربعة سنة.

وقد كانت محاولات المعالجة باستخدام جذور البديده من النباتات وأوراقها وزهورها قليلة الفائدة إن أفادت ، مع أن مسحوق جذور نبات شانغ شان (دافع الحمى *Dichroa febrifuga*) الذي استخدم في الصين لمدة ٢٠٠٠ عام على الأقل كان له أثر طبي دون شك ، وذلك لوجود مادة قلوانية *alkaloid* ، وهي الفيفروجين *febrifugine* الذي تم استخلاصه وتحليله في الآونة الأخيرة. وقد ثبت أن نبات كينغ هاو (الشجح الحولي *Artemisia annua*) الذي استُخدم أيضاً حقبة ماثلة في الصين ، هو مبيد للمُتَشَقَّسات *Schizonts* ، ذو سمية منخفضة جداً (انظر الصفحة ١٣٥). إلا أن أول علاج فعال ضد البُرْداء (الملاريا) لم يكتشف إلا في القرن السابع عشر بعد اتصال أوروبا بالعالم الجديد.

ورغم أن الكثيرين من المؤرخين يؤكدون أن البُرْداء لم تدخل إلى البلدان الأمريكية إلا بعد اكتشاف كولومبس للعالم الجديد ، فإن هناك بعض الدلائل على أن هذا المرض كان معروفاً للسكان المحليين قبل ذلك بكثير. ومن الأمور التي لا زالت غير مؤكدة ومثيرة للجدل ما إذا كان السكان المحليون قد عرفوا بالأثر العلاجي لقشور «أشجار الحمى» التي تنمو على المنحدرات الجبلية لسلسلة جبال الأنديز في بيرو قبل الغزو الأسباني. وكثيراً ما حُكيَتْ في الماضي قصة الكونتيسة تشينكون زوجة نائب ملك بيرو التي شغيت في عام ١٦٣٠ من الحُمى الثُلث *tertian* بعد أن تعاطت منقوع قشور هذه الشجرة. وقد دحض المؤرخون المحدثون هذه الواقعة الخيالية ، ومع ذلك فقد أصبحت التسمية اللاتينية المحرفة في نطقها وهي سينكونا ، والتي أطلقها ليناس في عام ١٧٤٩ على «شجرة الحمى» جزءاً من تراثنا العلمي.

إن التاريخ الصحيح لدخول هذا العلاج الجديد إلى أوروبا غير معروف ، ولكن من المرجح أن يكون القساوسة الأسبانيون قد أحضروه إلى روما في عام ١٦٣٢. وقد أصبح هذا العلاج شائع الاستعمال بعد ذلك بسنوات قليلة ، بفضل اهتمام الكاردينال خوان دي لوجو الذي استخدمه هو نفسه لعلاج حمى أصابته ، ثم حثَّ بعد ذلك على توزيع الدواء الجديد على المبشرين في المناطق الجديدة، وفي إيطاليا وصفت سيبياستيانو بادري (أو بادري) في عام ١٦٦٣ الاستعمالات الطبية لقشور أشجار بيرو. في الحالات المختلفة للحمى ، وأصبح استخدام المسحوق واسع الانتشار في جنوب أوروبا. على أن ارتباط هذا العقار الجديد بالكنيسة الكاثوليكية الرومانية قد أبطأ من استخدامه في انكلترا البروتستانتية. ولكن عندما أدى

استخدام هذا الدواء الى شفاء الملك تشارلز الثاني من حمى (برداء) الثُلث فإنه اكتسب مزيداً من القبول ، وشاع استخدامه بين عامة الناس بفضل توماس سيدنهام. ومع ذلك فإن الأحكام الدينية المسيقة المضادة «لقشور اليسوعيين» والوفاة العارضة للمرضى الذين تم علاجهم بكميات صغيرة منها أو بمزيج من مواد أخرى طُنَّ أنها القشور ، كانت سبباً في خلق رأي مُعَادٍ لها. وهناك عامل آخر أسهم في عدم شيوعها وهو استخدامها بدون تفرقة لعلاج أي مرض من أمراض الحمى.

يبد أن الشفاء المثير لولّي عهد فرنسا في عام ١٦٨٢ على يد عالم الحمّيات الانكليزي روبرت تيبور مساعد على شيوع هذا العلاج الجديد في جميع أنحاء أوروبا بل وأبعد من ذلك. وسرعان ما قام البيطانيون والهولنديون بإدخاله إلى الهند. وفي عام ١٦٩٢ شقي امبراطور الصين كانغ هسي من حمى خبيثة على يد الآباء المبشرين باستخدام مسحوق القشور التي تم إحضارها من الهند.

وقد تم الاعتراف بالقيمة العلاجية لهذا الدواء ، وتم إدخاله في دستور الأدوية بلندن في عام ١٦٧٧ تحت اسم القشرة البهرونية *Cortex peruvianus*. وفي ايطاليا أصّر فرانسكرسو تورني عام ١٧١٢ على أن قشور الكينا (السينكونا) لا تنفع إلا في حالات الحمى المتقطعة فحسب ، ورغم ذلك فإن هذا العلاج الجديد لم يُلْقَ إلا شعبية قليلة رداً من الزمن ، بسبب وصفه بصورة خاطئة من قِبَل كثير من الأطباء. واستمر ذلك حتى عام ١٧٦٥ عندما أوضح جيمس ليند في مدينة كلكتا أنه لا بد من إعطاء الدواء بجرعات كاملة للحصول على أفضل النتائج ، وعندما استنتج أنه «إعطاء القشور بطريقة سليمة يمكن القول إن الشفاء من حمى البرداء (الملاريا) قد تم». وقد أفسح استنتاجه هذا الطريق نحو استخدام مسحوق الكينا على نطاق واسع ، فأصبح في النهاية علاجاً ناجعاً للحمى. ومع ذلك كان نجاحه في بعض البلدان لا يزال محل شك ، حتى بدأ الطبيب الفرنسي ماثيو استخدامه في الجزائر بجرعات كبيرة وحصل على نتائج طيبة.

وقد استُخدمت القشور الخام لمدة ٢٠٠ عام في تحضير المساحيق والمنقوعات. وحاول العديد من الكيميائيين استخلاص الجوهر الفعال في هذا الدواء. ويبدو أنه في أوائل القرن التاسع عشر جَهِل كل من أنطونيو غوميز في البرتغال و ث.ي.غيز من بخاركوف في روسيا على مادة متبلورة من خلاصة كحولية للقشور. ولكن الاستخلاص النهائي للمادتين القلوانيتين الأساسيتين للكينا — وهما الكينين والسينكونين — لم يتم إلا في عام ١٨٢٠ على يد الكيميائيين الفرنسيين بير بلتييه وجوزيف كافانتو. وبعد استخلاص مادتين قلوانيتين

أشرف من الكينا — وهما الكينيدين والسينكونيدين — أنشئت مصانع لتحضير الأملاح المختلفة للكينين في كثير من أنحاء العالم.

وقد كان الطلب على الدواء الجديد شديداً (وخصوصاً إبان الحرب الأهلية في الولايات المتحدة الأمريكية) لدرجة أن إنتاج الكينين لم يكن كافياً لتلبية جميع الاحتياجات. وقد استغلت غابات الكينا في بيرو بطريقة مبتكرة تدل على قصر النظر الشديد. وفي عام ١٧٤٣ بدأت محاولات زراعة الكينا في أنحاء أخرى من العالم على يد الفرنسيين عندما تم إرسال دتي كوندامين إلى لاكادور وبيرو، ولكن هذه المحاولات باءت بالفشل. وقد بدأ الهولنديون زراعة الكينا لأول مرة في جاوة عام ١٨٥٤، وذلك بفضل عالم النبات. جستس هاسكارل الذي قام بجمع البنور من بوليفيا وبيرو. وفي عام ١٨٧٢ أنشأ الجغرافي الهولندي كليمنتس ماركهام مزارع ناجحة في سيلان وتلال نلغوري بالهند، ولكن إنتاج هذه المزارع من الكينين كان قليلاً، كما كان الحال بالنسبة لمزارع هاسكارل. وقد تمكن جامع آخر هو تشارلز ليدجر من الحصول على بنور نباتات بوليفية عالية الجودة بصعوبة بالغة وقام ببيعها للهولنديين. ومن هذه البنور لنبات الكينا *Cinchona ledgeriana* ظهرت الأشجار التي أعطت أفضل إنتاج. وفي غضون خمسين عاماً كانت مزارع الهولنديين في جاوة تغطي ٩٧٪ من إنتاج العالم من الكينين مما كان يمثل احتكاراً فعلياً، وقد بلغ الإنتاج خلال الثلاثينات من هذا القرن نحو عشرة ملايين كيلوغرام من القشور سنوياً.

وخلال الحرب العالمية الثانية حاول الأمريكيون في عامي ١٩٤٣ — ١٩٤٤ زيادة إنتاج قشور الكينا في أمريكا الجنوبية والوسطى باستخدام بنور تم نقلها جزءاً من الفلبين، ولكن في ذلك الوقت بدأ ظهور مضادات الدواء الاصطناعية مما جعل الطلب على الكينين أقل إلحاحاً.

الأدوية الاصطناعية المضادة للدواء (المزاهيا)

يمثل إيجاد الأدوية الاصطناعية Synthetic المضادة للدواء واحدة من أهم الصفحات في تاريخ المعالجة الكيميائية. ولفهم المراحل المتعاقبة لذلك لا بد من ذكر حدثين تزامنا وقوعهما في نهاية القرن التاسع عشر. ففي عام ١٨٨٠ اكتشف لافران Laveran طفيليات البُرءاء في دم الإنسان، وكان هذا الاكتشاف دافعاً للبحث عن طفيليات مماثلة في الحيوان. وبعد عشر سنوات وجد دانييلفسكي Danilevsky مجموعة من الطفيليات في دم الطيور. وقد لُحِظَ اكتشاف هذا الباحث الروسي في نفس الوقت الذي ظهرت فيه ملاحظات غثان وإريخ عن

وجود بعض التأثير المفيد لزرقة الميثيلين *methylene blue* على المبيض الذي يعاني من التبرداء. وبعد ثلاثين عاماً تم الربط بين هذين الاكتشافين اللذين لم يكن يبدو أن بينهما أي رابط.

وقد مهد الكيميائيون الألمان طريق البحث عن أدوية مضادة للبرداء ، الأمر الذي شجعت عليه المحاولات الأولى غير الناجحة التي قام بها بيركن *Perkin* لإنتاج كينين صناعي. ومثل هذا البحث ما كان يمكن القيام به بدون الإتوصل إلى طريقة ما لاختبار مفعول المركبات الجديدة على نماذج من الحيوانات. وقد كانت برداء الطيور وراء إتاحة هذه الطريقة. ففي عام ١٩٢٦ قام روهل بتعديل وتوحيد الطريقة التي سبق أن استخدمها الباحثون الفرنسيون وهم الأخوة سرجان. وتمثل طريقة روهل التي استخدم فيها المتصورة الخلفة *P. relictum* في طيور البكار ، أول اختبار جموعي روتيني لمقارنة فاعلية المركبات الجديدة بالنسبة للكينين. وفي مرحلة لاحقة جرى تطبيق اختبارات أخرى باستخدام مختلف طفيليات البرداء في الطيور.

وفي أعقاب استخلاص الجواهر الفعالة للكينا ، جرت محاولات مختلفة لاصطناع الكينين ولكنها جميعاً باءت بالفشل. وكان الألمان قد بدأوا في دراسة إمكانية إنتاج مركبات بديلة ذات فاعلية مضادة للبرداء. وذلك خلال الحرب العالمية الأولى عندما وجدوا أنفسهم وقد قُطع عنهم المصدر العالمي الأساسي للكينين في الهند وجاوة. وقد كانت نقطة البداية في هذه المحاولة الجديدة ملاحظة إرليخ لأثر زُرقة الميثيلين *methylene blue*. وقد أدى اختبار روهل إلى إيجاد طريقة لتقييم فاعلية مختلف المركبات التي اصطنعها الكيميائيون.

وتمّة حادث هام آخر غالباً ما ينسى ، وهو استخدام علاج البرداء ابتداء من عام ١٩١٨ لمعالجة سفلس الجهاز العصبي. وقد أدى ذلك إلى حدوث تقدم سريع في المعارف الخاصة بعلوى المتصورات *Plasmodial infections* نفسها والطرق المختلفة لمعالجتها. ويعتبر ما أسهمت به مراكز معالجة البرداء في كل من انكلترا وفرنسا وإيطاليا ورومانيا والاتحاد السوفيتي والولايات المتحدة الأمريكية في نهاية الأهمية.

وفي العشرينات من هذا القرن وجه كل من شولمان وزميله تشونبور وفنغر اهتمامهم إلى مشتقات الثيازين التي تشبه في بنيتها زُرقة الميثيلين *methylene blue* آخذين في اعتبارهم ملاحظة إرليخ. وقد وُجد أن أحد المركبات التي تشتمل على زمرة *group* ثنائي الكيل أمينو الكيل أمينو القاعدية كسلسلة جانبية ، فعّال ضد طفيليات برداء الطيور. وقد أدى الجمع بين هذه الزمرة القاعدية وبين ٦ - ميتوكسي كينولين ، الذي يمثل نواة الكينولين

في فلوانثينات الكينا ، إلى إنتاج أول مركب اصطناعي مضاد للبداء من سلسلة الـ ٨ — أمينوكينولينات تحت اسم بلازموكين *plasmochin* (باماكين *pamaquine*). ولم تنشر البنية الكيميائية للباماكين إلا في عام ١٩٢٨ ، ومع ذلك فقد كان بعض الباحثين البريطانيين والفرنسيين والسوفيت على علم في ذلك الوقت بالعلاقة بين البنية الكيميائية لهذه المركبات ومفعولها المضاد للبداء. وفي الثلاثينات من هذا القرن قام الفرنسيون باصطناع عدد من المركبات المشابهة للباماكين ، وأصبح أحد هذه المركبات ويعرف باسم فورنو ٧١٠ أو الرودوكين *rhodoquine* معروفاً على نطاق واسع.

وبعد اكتشاف الباماكين مباشرة ، أصبح جلياً أنه رغم فعالته الشديدة ضد متصورات الطيور فإنه ليس فعالاً ضد بداء الانسان ، فقد كان له مفعول محدود ضد الأشكال اللاجنسية للمتصورة المنجلية *P. falciparum* كما كانت سميته كبيرة بدرجة لا يمكن تجاهلها أبداً. وقد استمر البحث عن بدائل أفضل للكينين.

وفي عام ١٩٣٢ أعلن كيكوت عن اكتشاف ماوس وتمش لسلسلة من المركبات الاصطناعية تربط السلسلة الجانبية القاعدية (التي ظهرت مع الباماكين) بمركبات أخرى متغايرة الحلقة *heterocyclic*. وقد استبدل بحلقة الكينولين الأكردين وهو صباغ أصفر ، كما ثبت أن أحد مركبات هذه السلسلة الذي سمي أصلاً بالانبرين *atebrin* له فاعلية كبيرة على الأشكال اللاجنسية للمتصورة المنجلية. وقد تم اختبار نحو ١٢٠٠ مركب مختلف خلال هذه الدراسة في ألمانيا وحدها ، ولكن تم أيضاً تحضير عدد من المركبات ذات الصلة في الاتحاد السوفيتي.

هذا وإن استخدام الأنثين الذي يسمى حالياً الميباكرين *mepacrine* (كما يُدعى الكيناكرين *quinacrine* في الولايات المتحدة الأمريكية) قد تأخر عدة سنوات ، بسبب الشكوك التي ثارت حول الأثر السمي الناجم عن استخدامه لمدة طويلة. وقد أكدت الدراسات التي أجريت في الجزائر وإيطاليا والملايو ورومانيا والاتحاد السوفيتي تحت رعاية عصابة الأمم ، القيمة الكبيرة للكابتة *suppressive* التي يتسم بها الميباكرين ، ولكنها لم تقدم البرهان القاطع على مأمونية استخدامه.

وفي نفس الوقت اكتشف سيتون-ويوز في الهند أن الباماكين قدرة كبيرة على تقليل معدل الانتكاس في حالات البداء النشيطة *Vivax malaria*. وقد كان ذلك ذا أهمية أساسية بالنسبة لإجراء مزيد من الدراسات الخاصة بالـ ٨ — أمينوكينولينات.

وكانت الحرب العالمية الثانية سبباً في المباحلة بين الحلفاء وبين المصادر الرئيسية للكينين في إندونيسيا التي كان يحتلها الجيش الياباني. وقد تسبب ذلك في مشكلة خطيرة للحلفاء لأن قواهم كانت مشتركة في حملات حربية في بعض من أكثر مناطق العالم إصابة بالبرداء. ولذلك اكتسبت البحوث الخاصة بالأدوية الاصطناعية المضادة للبرداء أولوية كبرى للغاية في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية. ومن أجل المحافظة على إمدادات الكينين أوصت لجنة البرداء التابعة لعصبة الأمم بالتوسع في استخدام مزيج سهل الاستعمال من كل القلوانينات الفعالة للكينا، يعرف بالتوتاquina. وقد دلت الدراسات المكثفة التي أجريت على امتصاص وتوزع وإفراغ المياكرين في أنكلترا والولايات المتحدة الأمريكية على قيمته في البرداء الحادة. ومع ذلك فإن أهمية هذا الدواء كعلاج كابث suppressive عند تعاطيه لفترات طويلة لم تصبح مؤكدة إلا في عامي ١٩٤٣ — ١٩٤٤ فقط، وذلك نتيجة للدراسات الحقلية الممتازة التي قام بها فيرلي وفريقه. وقد أثبتت هذه الاختبارات التي أجريت على ١٠٠٠ متطوع من الجيش الاسترالي، إمكان الاستمرار شهوياً وحتى سنوات في إعطاء جرعة يومية مقدارها ١٠٠ مغ من الدواء بدون آثار سمية خطيرة. وقد أُنشئت كميات هائلة من هذا المركب الجديد في المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية. وسرعان ما استخدم المياكرين بشكل روتيني في جميع مسارح العمليات الحربية المبرومة بالبرداء مما مكن قوات الحلفاء في جنوب شرق آسيا وجنوب غرب المحيط الهادي من الحفاظ على قدراتها القتالية. ولا نبالغ إذا قلنا إن ذلك ربما يكون قد غيّر مجرى التاريخ الحديث.

إن اكتشاف الألكان للمياكرين لم يوقف محاولاتهم لإيجاد مضادات أخرى للبرداء ربما تكون أفضل. وتحلل الدراسات التي قام بها العلماء الألكان وجدوا أن التفورات التي تحدث في السلسلة الجانبية القاعدية المرتبطة بالموضع ٤ في نواة الكينولين تنتج سلسلة من المركبات لها خصائص جيدة مضادة للبرداء. وفي أوائل عام ١٩٣٤ قام أندرساغ باصطناع اثنين من هذه المركبات من سلسلة ٤ — أمينوكينولين تحت اسم السونتوكين Sontochin والهزوكين Resochin، ولكن لم تبين بعض الاختبارات التي أجريت أنهما أفضل من المياكرين. وقبل الحرب العالمية الثانية مباشرة أعاد الألكان اختبار كلا المركبين على بعض حالات البرداء في الإنسان فحاز السونتوكين أفضلية على الهزوكين لما له من سمية أقل. وفي عام ١٩٤١ حصل الفرنسيون على عينات من هذين المركبين وأجروا اختبارات عليها في تونس فأكلوا مفعولهما الفائق.

وقد نقلت هذه المعلومات إلى الولايات المتحدة الأمريكية حيث بوشر برنامج مكثف لبحوث المعالجة الكيميائية في عام ١٩٤١. واعتمد هذا البرنامج على التعاون الوثيق بين القوات المسلحة والمؤسسات العلمية والمختبرات الجامعية وشركات الأدوية. وقد اشتملت دراسات المعالجة الكيميائية على الاستخدام المبلي لأكثر من ١٧,٠٠٠ مركب ضد عدد من أنواع بداء الطيور، وتقييم الخصائص السمية والدوائية لبعض المركبات المختارة على الحيوانات الخفية، والتقييم النهائي لهذه المركبات في حالات بداء الإنسان وذلك اعتماداً على المتطوعين في معظم الأحيان.

وتخلل هذه التراسة الجماعية والمنسقة بشكل ممتاز تبين أن العديد من مركبات ٤ - أمينوكينولين تفوق أي أدوية أخرى^(١). وقد أجريت دراسات سريرية (كلينيكية) مكثفة على اثنين من هذه المشتقات، وهما الكلوروكين والأمودياكين، وذلك في عام ١٩٤٤، ووجد أن الكلوروكين (الذي يقابل الريزوكين) مضاد ممتاز للبداء، كما أنه أسرع في مفعوله العلاجي من الميثاكرين أو السولتوكين وأقل سمية. وقد كان الأمودياكين معادلاً له في الفعالية تقريباً، وظل هذان المركبان أفضل الأدوية العلاجية والكابتة لأكثر من ٢٥ عاماً.

وتخلل هذا البرنامج البحثي تم أيضاً اصطناع وتجربة عدد من مركبات سلسلة ٨ - أمينوكينولين، كما تم التوصل إلى ثلاثة مضادات للبداء تبشر بالتجاح (وهي البنتاكين والأيزوبنتاكين والبرهاكين). وكانت هذه المركبات تختلف عن الباماكين في بنية السلسلة الجانبية، كما كان لها نفس المفعول إن لم يكن لها مفعول أفضل على البداء النشطة Vivax malaria الناكسة في الإنسان. ومن بين هذه المركبات الثلاثة كان البرهاكين أقلها سمية. وبمازال البرهاكين حتى اليوم هو الأفضل بين المركبات المشابهة من حيث الشفاء الجليدي من الإصابات الناكسة. ومنذ وقت قريب قام علماء الاتحاد السوفيتي باصطناع مركب شديد الشبه بالبرهاكين يدعى الكينوسيد (quinocid أو Chinocid).

وتخلل الحزب العالمية الثانية بوشر في المملكة المتحدة أيضاً برنامج مكثف للبحوث من أجل تخليق مضادات للبداء. وقد بدأ الكيميائيون الزينطانيون باصطناع سلسلة ضخمة من

(١) ذكر كولبي (١٩٦٣) قصة الرائدة للكلوروكين. لها بين عامي ١٩٣٤ و ١٩٤٦. وتكون حل اشترك العديد من الباحثين في ٦ بلدان في الأعمال التي أدت إلى الاكتشاف المبلي للمركب ثم رفضه، ثم ظهوره مرة أخرى، وتقييمه حقلياً ثم الوصول إلى الرأي النهائي بشأنه. وتوضح هذه القصة المرفقات التي صادفت البحث عن بعض المركبات واستخدمها في المعالجة الكيميائية.

مشتقات البيجويدين ، وذلك للأهمية المعروفة لمركبات البيجويدين في الاستقلاب (الأيض) metabolism الخلوي، وخلال هذه الدراسات حصل كيرد ودالي وروز في عام ١٩٤٥ على مركب من سلسلة الكلوروغوانيل Chloroguanil وقاموا بتبسيط تركيبه الكيميائي بفتح حلقة البيجويدين وتكوين ثنائي الغوانيد biguanide وفيما بعد تبين أن عمليات استقلاب هذا المركب في الجسم ينتج عنها شكل فعال جداً من هذا الدواء. وهكذا اكتشف أن للبروغوانيل (كلوروغوانيد) فعالية ضد برداء الطيور أقوى مما للكينين ، وأن له حداً جيداً من المأمونية في حيوانات المختبر. وقد أجرى فريق هاملتون وفولي بالاسترالي تجارب سريرية (اكلينيكية) مستفيضة في كورز على هذا الدواء الجديد وثبت أنه ممتاز في الوقاية من برداء المتصورة المخيلية ، كما أنه كانت جيد للدواء الشبيطة.

وقد أصبح استخدام البروغوانيل أكثر شيوعاً في نهاية الحرب العالمية الثانية عندما أصبحت معظم المشكلات العسكرية المتعلقة بارتفاع معدلات حدوث البرداء في المناطق المدارية أقل حدة بسبب توافر المبيدات. ومع ذلك فإن قيمة الدواء الجديد كعامل للوقاية السببية قد تأكدت في وقاية العاملين في المناطق المدارية من البرداء، إلا أنه نظراً لبطء مفعوله عند تعاطيه لعلاج البرداء الحادة ، ونظراً لما بدا من أنه يحد من مقاومة للدواء في بعض ذناري strains المتصورات ، فقد استمر البحث عن مركبات أفضل.

وقد كان اكتشاف البروغوانيل الذي بدأ بدراسة مجموعة البيجويدات دافعاً لإجراء دراسات أخرى عن هذه المجموعة من المركبات في أوائل الخمسينات من هذا القرن. وهناك العديد من مركبات ٢ ، ٤ - ثنائي أمينوبيجويدين ، ولها خاصية كبح نمو جراثيم حمض اللاكتيك وذلك بالتنافس مع حمض الفوليك (تريبل غلوتاميك) والفوليك اللازمين لانقسامها. وسرعان ما تأكدت إمكانية إنتاج مركبات مفيدة مضادة للبرداء من هذه السلسلة ولها تأثير على متصورات الطيور (المتصورة الدجاجية P. gallinaceum) بل وأكثر من ذلك على المتصورة البقعية P. berghi في القوارض والتي اكتشفها فينكه عام ١٩٤٨. وكان للاكتشاف الأخير أهمية كبرى لأنه قدم للعلماء نموذجاً حيوانياً عموماً في غاية البساطة والملاءمة. وقد اشترك فريق أمريكي بريطاني (فالكو وهيتشغر) في إنتاج أكثر هذه المركبات الجديدة فعالية وهو البيجوامين pyrimethamine. في عام ١٩٥٩. ووجد أنه فعال للغاية ضد برداء (ملاريا) الإنسان.

وقد لقي اكتشاف البيهيتامين الترحيب باعتباره تقدماً هاماً ، لما له من فعالية مشابهة بل وأعلى بكثير من فعالية البروغوانيل . ويبقى تأثير هذا الدواء مدة طويلة في الجسم مع وجود خد كبير للمأمونية . بين الجزعتين الفعالة والسامة . ومع ذلك سرعان ما تبين أن المقاومة للبيهيتامين تظهر بسرعة نسبية ليس فقط في الظروف المخبرية بل أيضاً في الظروف الميدانية . كما ظهرت أيضاً دلائل على وجود مقاومة متصالية للبيهيتامين والبروغوانيل . وفي الآونة الأخيرة ظهر أن هناك مركباً شديداً الشبه بالبيهيتامين وهو ثلاثي الميثبريم trimethoprim الذي تتفاوت فعاليته ضد بعض ذراري المتصورة المنجلية المقاومة لبعض الأدوية القديمة .

وقد كان إيجاد الكلوربروغوانيل الذي تستمر فعاليته مدة أطول من مركبه الأصل ، خطوة أخرى في اتجاه توسيع نطاق مضادات البرداء المتوفرة . وكان تحسن درجة التحويل على طرق التحرري الجموعي ، مثل اختيار أثر الأدوية المضادة للجذاء على المتصورة الميمونية P. cynomolgi والمتصورة التولزلة P. Knowles في قرود الرئيس على يدي همدت في الولايات المتحدة الأمريكية ، يمثل تقدماً آخر في المعالجة الكيميائية .

وعلى الرغم من بعض سلبيات المركبات الجديدة ، فلقد بدا في الخمسينات من هذا القرن ، أن صناعة الأدوية المضادة للبرداء قد اكتملت تقريباً . وقد اعتقد بعض الباحثين أن معظم المشكلات المتعلقة بالمعالجة الكيميائية للبرداء قد وجدت حلاً لها ، كما أن استخدام مزيج من الكلوروكين والبيتاكوين على نطاق واسع وينجح عام بين أفراد القوات المسلحة المعادين إلى بلادهم ، بعد تعرضهم للبرداء خلال الحرب الكورية ، قد زاد من الاعتقاد بأنه بينما لم يقترب مركب واحد من الكمال من جميع الجوانب ، فإن مجال الفعالية النوعية لمعد من الأدوية المتوفرة كان كافياً لتدبير أمر البرداء في جميع أوضاعها .

وربما يكون ذلك أبجد الأسباب التي تفسر تناقص بحوث المعالجة الكيميائية للجذاء في أواخر الخمسينات ، اللهم إلا بعض الحماس الذي نشأ لفترة قصيرة من جراء إمكانية خلط الكلوروكين مع ملح الطعام (وهو ما يسمى بطريقة بينوكلي) وإنتاج مركبات مستخرجة repository تعطي زرقاً (عن طريق الحقن) وتستمر مفعولها عدة شهور .

وفي عام ١٩٦٠ وقعت حادثة جديدة تندر بالخطر في تاريخ المعالجة الكيميائية للبرداء ، إذ لوحظت مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين . وقد حدث ذلك في وقت بدا فيه أن استئصال البرداء يسير في تقدم ملحوظ .

وقد دعمت منظمة الصحة العالمية فكرة استئصال eradication البرداء التي كانت قد

بدأت تتطور منذ أوائل الخمسينيات عندما بدأ استعمال المبيدات الحشرية الثمالية *residual* في مجالات متعددة من مجالات الصحة العمومية ، كما قدمت خطة متكاملة لذلك في عام ١٩٥٦. وفي ذلك الوقت تواتر ورود تقارير عن مقاومة المتصورات البشرية للبروغوانيل والبيوثيرامين مما أحدث بعضاً من خيبة الأمل ، ولكن هذه الظاهرة كانت ذات أهمية ضعيلة نسبياً من وجهة نظر أولئك المهتمين باستئصال البُرءاء ، وذلك لسببين ، أولهما أنه لم يكن هناك تقدير تام لدور الأدوية خلال فترة تغير الاستراتيجية من مكافحة البُرءاء إلى استئصالها ، وثانياً أن البروغوانيل والبيوثيرامين اللذين لهما أهمية خاصة في الوقاية من المَحَمَج (المليرى) وزيادة البوغيات *sporontocidal* ، تكون لهما فعالية علاجية بطيئة وغير مؤكدة عند استخدامهما لعلاج البُرءاء (الملائيا).

وقد أدت التجارب والملاحظات المحلية السابقة إلى الاعتقاد بأن ظهور مقاومة المتصورات البشرية لمركبات ٤ - أمينوكينولين غير محتمل في أقل القليل. وقد تزعزع هذا الاعتقاد عندما فشل العلاج بالكلوروكين في شفاء الإصابة بالمتصورة المنجلية التي نشأت في كولومبيا كما جاء في تقرير الباحثين الأمريكيين يتفغ ومور عام ١٩٦٠. كما أبلغ عن بعض إصابات المتصورة المنجلية التي لا تستجيب للجرعات الشافية العادية من الكلوروكين وذلك في البرازيل وفنزويلا. وبعد ذلك مباشرة جاءت تقارير عن المقاومة الظاهرة للكلوروكين من تايلند وماليزيا وغورما من بلدان جنوب شرق آسيا وخصوصاً جنوب فيتنام ، حيث كان عدد الحالات التي حدثت بين القوات الأمريكية مبعث قلق شديد. وقد استجابت بُرءاء المتصورات الحادة للكينين رغم أن هذا الدواء لم يؤد دائماً إلى الشفاء الجذري.

وقد أدركت منظمة الصحة العالمية تماماً خطورة احتمال الانتشار الواسع لمقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين ، الذي يعد أكثر الأدوية استخداماً في المعالجة الكيميائية للبُرءاء ، كما أنه سلاح فعال في استئصال البُرءاء. ولذلك قيدت وُجَّه اهتمام بجاس نحو التقييم الدقيق لأي تقارير عن مقاومة الأدوية وتحديد معايير للتعرف على هذه الظاهرة.

وقد كشف ظهور مقاومة بعض طفيليات البُرءاء لمركبات ٤ - أمينوكينولين والمركبات الاصطناعية الأخرى المتوفرة عن الندوة النسبية للأدوية الخاصة بالمعالجة الكيميائية للبُرءاء ، وضيق هامش المأمونية في معالجة المرض الناجم عن المتصورات *Plasmodia* المقاومة لأفضل الأدوية الموجودة. وقد اتخذت منظمة الصحة العالمية خطوات لمساعدة البحوث في هذا المجال بالذات ، حيث امتدت في العقد الماضي لتشمل ثلاث نواج رئيسية هي :

(١) جمع المعلومات وتقييم توزيع مقاومة الأدوية ودرجتها وخصائصها الأخرى.

... (ج) البحث عن مركبات جديدة يمكن استخدامها كأدوية علاجية بديلة.

وقد قامت منظمة الصحة العالمية بتسويق العديد من الدراسات ورعايتها في بلدان مختلفة ، ولكن أكثر الجهود العلمية وأكثرها شهرة بوشر في الولايات المتحدة الأمريكية عام ١٩٦٣ من قبل برنامج بحوث الذئب التابع للجيش الأمريكي . وبعد عامين كان هذا البرنامج المائل يخطط لخطوات واسعة ، وجرى فيه فحص العديد من المركبات . وكان قد أنشئ عندما واجهت الولايات المتحدة الأمريكية المهمة الملحة لحماية وعلاج أفراد قواتها المسلحة في جنوب شرق آسيا ضد خطر بَرءاء المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات *١٠* - أمينوكينولون وغير ذلك من المركبات .

وقد سهل توفر المخازن التجريبية للبرءاء من القروص والقوارض تسهلاً كبيراً مهمة فحص المركبات الجديدة التي قام الكيميائيون بتحضيرها . وأكثر من ذلك فقد تبين منذ عام ١٩٦٥ إمكان نقل الدلاري *strains* الرئيسة الثلاث من طفيليات برءاء الإنسان إلى القرد الأصيح *Aotus trivirgatus* في أمريكا الجنوبية ، وأدت هذه الخطوة إلى زيادة جوهريّة في مجال الدراسات التجريبية .

وعند هذه النقطة أدخلت مركبات السلفون والسلفوناميد مرة أخرى في تاريخ المعالجة الكيميائية للجذاء . وقبل الحرب العالمية الثانية ، عندما أحدث استخدام السلفوناميدات ثورة في علاج الأمراض الجرثومية ، بينت بعض الظواهر أن لهذه المركبات تأثيراً ضد الجذاء المجرى في الحيوانات ، وبعض أمراض الإنسان . ومع ذلك كانت هذه النتيجة ذات أهمية محدودة لأن المفعول لهذه المركبات كان بطيئاً ومتأخراً . وعلى الرغم من ذلك فقد شددت نتائج الاستقصاءات التي أجريت على طراز عمل السلفوناميدات الانتباه إلى المركبات الكيميائية المشتبهة *analogue* لبعض المشتقّلات *metabolites* كأدوية محتملة للمعالجة الكيميائية ، وكذلك إلى المفعول القوي لمركبين وُثِران على مراحل مختلفة من الدورة الكيميائية الحيوية نحو طفيل الجذاء . وقد اتضح كل ذلك أثناء دراسة المفعول الكيميائي الحيوي لكل من البروغايفيل والبيثيماتين في الخمسينات من هذا القرن . وبعد اكتشاف مقاومة المتصورة المنجلية *P. falciparum* للكلوروكين زاد الاهتمام كثيراً بالمفعول التأخري لمجموعتي السلفوناميدات والسلفونات . عند إعطائهما مع البيثيماتين أو البروغايفيل ، وقد أثبت الاستراليون قيمته العملية في جنوب شرق آسيا .

وقد أدى إيجاد السلفوناميدات المديدة المفعول *long-acting* إلى زيادة الاهتمام بهذه

المركبات ، واستخدم كل من السلفاميتوكسي بيهنازين والسلفاداي ميتوكسين والسلفالين والسلفادكسين (وكان المركبان الأخوان أكبرهما استعمالاً) بالإضافة إلى البيهيميتامين في علاج برداء المتصورة المتجلية المقاومة لمركبات ٤ - أمينوكينولين .

كما استعمل أيضا عقار الدابسون (ثنائي أمينوفينيل سلفون) مع البيهيميتامين أو مشتق ثنائي فورميل الدابسون للوقاية من البرداء ، ولكن أهمية هذه المستحضرات لم يتم تقييمها على نحو كامل بعد . واستخدمت مركبات أخرى أو توليفات combinations منها ، وتم ذلك في بعض منها بتسرع غير مقبول . وعلى الرغم من ذلك كمن المؤكد أن بعض الأدوية في هذه السلسلة قد وجدت مكانها الصحيح بين الأدوية المضادة للبرداء .

وجرت دراسة مستفيضة لبعض هذه المركبات ومشتقاتها . وفي البتئات وجه طومسون اهتماماً كبيراً للمركب المستخرج المسمى إمبونات embonate السيكلوغرايل ، والذي يعتقد بأن مفعوله يمتد حقبة طويلة بعد استخدام زرقعة (حقنة) واحدة منه . وقد بينت الدراسات الحقلية أن الوقاية التي يقدمها هذا المركب والمركبات الشبيهة الأخرى تستمر مدة أقصر مما كان متوقفاً .

وقد تم اختبار العديد من المركبات الأخرى . مثل مشتقات ثنائي أميدين اليوريا ، والبيروكاتيكول ، والنافثوكينون ، و ٦ - أمينوكينولين ، ورباعي هيدرو فوران ، والكتيازولين لمعرفة مدى فعاليتها كمضادات للمتصورات . وتبين أن بعض مشتقات الكينولين وإستراتها درجة مفعولة من الفعالية في البرداء التجريبية .

وفي الآونة الأخيرة استخدمت بعض الصادات antibiotics (المضادات الحيوية) في التجارب التي أجريت على القردة وبعض المرضى في جنوب شرق آسيا ، وكانت النتائج على ما يبدو مشجعة . وفي الحقيقة يرجع تاريخ المحاولات الأولى لاستخدام الصادات ضد البرداء إلى الخمسينيات عندما أحدثت هذه الأدوية ثورة في علاج السفتر ، والداء العائلي (البور) ، والحُمى الزاجعة والطاعون ، وأهماج اليفكتسيات . وبعد إعادة تقييم هذه الأدوية تبين أن للتيسايكلينات بعض الفعالية ولكن فقط إذا أعطيت بعد إعطاء الكينين .

وقد سبق ذكر برنامج تجريبي الأدوية الذي نفذ بالولايات المتحدة الأمريكية . والظاهر أن أكثر الأدوية نجاحاً في المستقبل للوقاية من البرداء وعلاجها سوف يكون من نتاج هذا المشروع الطويل الأمد . وقد أعد هذا البرنامج بمعرفة معهد والتر ريد للبحوث التابع للجيش وذلك لتجربي المركبات المتاحة من مصادر مختلفة ، وتخليق المركبات الجديدة المرتجاة . وخلال الأعوام

الاثني عشر الماضية تم تحري أكثر من ٢٥٠٠ مركب في اختبارات أولية استخدمت فيها الفئران المصابة بالمصورة البرقية P. berghei. وقد اختر نحو ١٧٠ مركباً. من أكثر هذه المركبات فعالية لإجراء تجارب متقدمة على السانيس المصابة بداء القرد. وأجريت بعد ذلك دراسات دوائية (فارماكولوجية) وعمومية على بعض المركبات المنتقاة ، كما أجريت اختبارات سريرية (إكلينيكية) وميدانية على المركبات التي أعطت أفضل النتائج. وبحلول عام ١٩٧٤ كانت التجارب قد اكتملت بالنسبة لأحد عشر دواءً من الأدوية الستة والعشرين الجديدة وتوليفاتها combinations ، ومن بين هذه الأدوية ثبت أن لعدة منها مفعولاً فائقاً ضد المتصورة المنجلية المقاومة للأدوية. ولابد من ملاحظة أن صعوبة إجراء التجارب على حالات بداء الإنسان ترجع إلى مقدار وتعقيد المعلومات قبل السيرية المطلوبة الآن ، وإلى الحرص الشديد الذي تطلبه أمثال هذه التجارب.

وكان من نتيجة هذا البرنامج الشامل للبحوث ظهور أربع مجموعات كيميائية جديدة كأدوية قيمة يحتمل أن تصلح مضادات للبداء وهي : (١) مركبات ٤ — كينولين ميتانول (٢) مركبات ٩ — فينانتين ميتانول (٣) مركبات ٢ ، ٤ — ثنائي أمينوكينازولين (٤) مركبات ٢ ، ٤ — ثنائي أمينوتريازين. وكان أول هذه الأدوية الجديدة هو أحد مشتقات ٤ — كينولين ميتانول (WR 142490) ويحمل الآن الاسم الجينيس generic : مفلوكين mefloquine.

وقد أدت التجارب الموسعة على هذا المركب التي أجريت على مجموعات مصابة بالعدوى بصورة طبيعية إلى نتائج طيبة. وبجلى الرغم من أن المفلوكين ليس متوافراً بعد للاستعمال العام ، فإنه هو وبعض المركبات الهامة الأخرى (مركبات ٩ — فينانتين ميتانول ومركبات ٤ — بيندين ميتانول) تعتبر دلائل حسنة على حدوث عهد من التقدم في المعالجة الكيميائية للبداء بصفة عامة ، وعلاج إصابات المتصورة المنجلية المقاومة للأدوية بصفة خاصة.

وفي الوقت نفسه حدث تقدم كبير في طرق الكشف عن وجود ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للكولوكين ، وذلك باستخدام التجارب التحمية التي طورها ريكمان. وكان للملاءمة هذه الاختبارات وسهولتها ميزة كبرى في تقييم التوزع الجغرافي ودرجة المقاومة مما يبدو ذا تأثير على التجمعات السكانية في كل مكان ، وإن كان ذلك يجعل أبطأ مما يمكن توقفه. وقد وردت تقارير عن وجود مقاومة المتصورة المنجلية لمركبات ٤ — أمينوكينولين في شرق

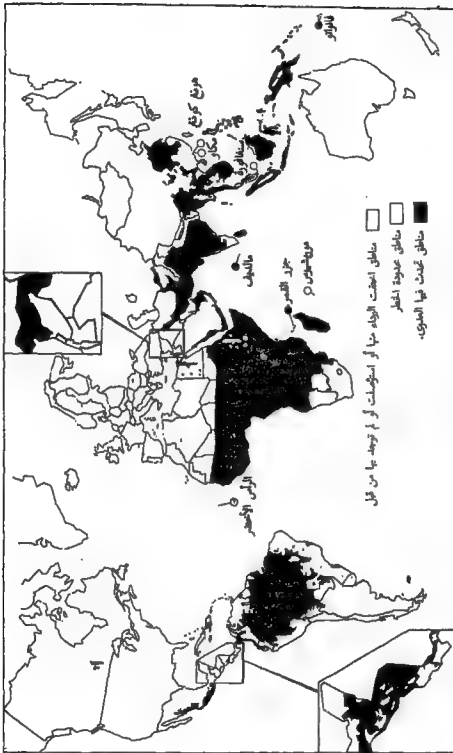
أفريقيا ، وبنغلاديش ، وهورما ، والصين ، والهند ، وبنابو غينيا الجديدة ، والفلبين ، وجزر سليمان ، وفانواتو (قديما هيميلز الجديدة) بالإضافة إلى المناطق المصابة مِنْ تَبَل في شمال أمريكا الجنوبية وجنوب شرق آسيا ، رغم أن هذه الظاهرة ليست واضحة إلا في جزء من المنطقة وذلك في معظم الحالات.

وعلى الرغم من الاحتمال البعيد للتوصل إلى لقاح مضاد للبداء ، والتقدم الحقيقي في المناعيات التطبيقية ، فلا شك أننا سوف نعتد في المستقبل المنظور على طرق المعالجة الكيميائية المتاحة الآن وفي المستقبل في الوقاية من البُداء وعلاجها.

ويُسَبِّب وضع البداء في جميع أنحاء العالم (الشكل ١) قلقاً متزايداً. ويبيّن عدد حالات البُداء في جنوب آسيا وأمريكا الوسطى خلال الأعوام القليلة الماضية حدوث زيادة حادة ، كما ارتفع عدد حالات البُداء الوافدة إلى بلدان المناطق المعتدلة كل عام. ويرجع ذلك إلى الزيادة في حركة السكان عن أي وقت مضى ، وأيضاً إلى وضع البداء المتردي في العديد من البلدان النامية في المناطق المدارية. ففي نهاية عام ١٩٧٩ كان هناك ٢٣٥٠ مليون نسمة تقريباً تعيش في مناطق لم يتم فيها بعد وقف عدوى البداء. ومازال سدس هؤلاء السكان على الأقل يعيشون في مناطق لم تتخذ فيها أي تدابير منظمة ضد البداء وعلى الأخص جنوبي الصحراء الأفريقية.

وتبيّن هذه الأرقام أفضل من أي مؤشر آخر ، أن استئصال البداء عالمياً مهمة بالغة الصعوبة مهما كان ذلك مرجحاً ، وأن من المهام الرئيسية اليوم ألا نفقد المكاسب التي تحققت خلال العقود السابقة.

كما أن تاريخ المعالجة الكيميائية للبداء خلال هذا القرن ، يبرز أهمية التعاون الوثيق بين البحوث الأساسية في المؤسسات العلمية أو غيرها ، والبحوث التطبيقية التي تجربها صناعة الأدوية ، والأنشطة الميدانية التي تشارك فيها السلطات الصحية الوطنية والدولية. وينطوي مثل هذا التعاون على أفضل آمال النجاح في مكافحة واحد من أقدم الأمراض التي يعاني منها العالم وأكثرها إضعافاً للناس وأوسعها انتشاراً من بين أمراض المناطق المدارية.



الفصل الثاني

الجوانب الأساسية للمعالجة الكيميائية للبرداء

الأساس المنطقي للمعالجة الكيميائية للبرداء

ما زالت المبادئ التي تحكم المعالجة الكيميائية للبرداء مستمدة من المفاهيم الرئيسية التي استرشد بها بول إرليخ في دراسته الرائدة في نهاية القرن التاسع عشر. وقد افترض إرليخ أن الجراثيم الممرضة والطفيليات تمثل سلسلة كاملة من المستقبلات الكيميائية التي تختلف من نوع لآخر، وأن بعض هذه المستقبلات ليس له شبيه في الإنسان. وعلى ذلك فإن المركب الكيميائي الذي يعمل بصفة خاصة ضد الطفيلي بدون أن يلحق أي ضرر بالتوي host يمثل علاجاً أمثل.

وفي البحث الذي أجراه إرليخ على هذه المركبات الفعالة في المعالجة الكيميائية تأثر بمفهومين هما : (١) مفهوم الدواء الذي يمكن أن يقضي على كل الطفيليات في جرعة واحدة (٢) ومفهوم متنسب index المعالجة الكيميائية. وكان المفهوم الثاني مبني على افتراض أنه لا يوجد مركب كيميائي غريب يمكن أن يكون غير ضار بالإنسان على الإطلاق ولكنه سوف يكون مقبولاً بدرجة أكبر كلما زادت جرعة الدواء التي يحتملها جسم التوي host بالنسبة لأقل جرعة كافية للتخلص من الطفيلي.

ولذلك فإن مفهوم الفعالية الانتقائية لمركبات المعالجة الكيميائية يجب أن تراعى فيه الناحيتان الكمية والكيفية. فللأدوية المضادة للبرداء والمتوافرة حالياً مدى محدد تحديداً جيداً من حيث الفعالية ضد الأنواع المختلفة من طفيليات البرداء في الحيوان والإنسان، كما أن لها درجة متفاوتة من الفعالية ضد مختلف أطوار نمو المتصورات Plasmodia في التوي الفقاري والناقل اللافقاري. ولذلك فإن تقييم أي مركب مضاد للبرداء لابد أن يعتمد على معرفة دورة حياة المتصورات وفعالية مجموعات المركبات على الأطوار المختلفة لهذه الدورة.

إن فعالية أي دواء مضاد للداء لا تتوقف فقط على التأثير النوعي له على نوع معين أو ذرية strain معينة من طفيلي الداء ، بل أيضا على عوامل تتعلق بالثوري host مثل سرعة الامتصاص ، ودرجة تركيز الدواء في المصورة (البلازما) وفي الكريات الحمر وتوضعه في الأنسجة ، وكذلك سرعة تدميره degradation وإفراغه excretion. كما أن استجابة الثوري البشري تتأثر أيضا بأي سابقة له مع طفيلي الداء ، مما يكون له تأثير على حالته المناعية. وهكذا فإنه من الضروري أن يؤخذ في الحسبان كل من الدواء والطفيلي والثوري.

طفيليات الداء ومسار العدوى

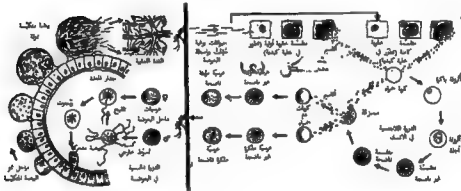
تنتمي طفيليات بداء الانسان الى رتبة البَوَائِغ الدموية Haemosporidia من فصيلة المتصورات Plasmodiidae ، وجنس المتصورة Plasmodium. وهذه الطفيليات الخصباء التالية كما عرفها غارنهام (١٩٦٦) : فهي تمر بدورة واحدة من الانقسام اللاجنسي (اللازواجي) في الأنسجة (تكاثر تقسمي schizogony خارج الكريات الحمر) ودورة أخرى ينتج عنها انتاج بعض الأصبغة وهي الانقسام اللاجنسي في الكريات الحمر (تكاثر تقسمي داخل الكريات الحمر) في الثوري الفقاري. كذلك تمر هذه الطفيليات أيضا بتطور جنسي (تكاثر ثوري sporogony) في جسم البعوضة.

ويمكن تقسيم جنس المتصورة Plasmodium كذلك إلى جنسين subgenera هما : المتصورة Plasmodium على الخصوص والافرائية Laverania. ويشمل هذا الأخير المتصورة المنجلية P. Falciparum التي تحدث فيها المتقسمات schizonts خارج الكريات الحمر لمدة جيل واحد فقط ، وتكون عرسيات gametocytes هذا النوع هلالية الشكل. أما جنس المتصورة فيشمل كلاً من المتصورة النشيطة P. Vivax والمتصورة البيضوية P. ovale والمتصورة الويالية P. malariae وهي تسبب الداء الثلاث الحميدة ، والثلاث البيضوية ، والربيع quartan على التوالي.

ويبدأ تطور كل من الأنواع الأربعة للمتصورات البشرية بالمرحلة التي يمر فيها دخول الحيوانات البوغية sporozoites مباشرة في الدورة الدموية عن طريق لدغة بعوضة (انفيلة Anopheles) مصابة infected ، ومنها إلى الكبد حيث ينمو ويتكاثر في الخلايا المتشعبة parenchymatous. ويكتمل هذا التكاثر التقسمي النسيجي السابق للكريات الحمر قرب نهاية دور حضانة العدوى عندما تطلق أعداد كبيرة من الأقسام merozoites

النسجية الناتجة عن تمزق المتقسمات schizonts النسيجية في مجرى الدم. وفي هذا الشكل يغزو الطفيلي الكريات الحمر وينمو ويتكاثر بصفة دورية بدءاً بالأتارييف trophozoites الى المتقسمات الدموية الناضجة وذلك بحسب نوع الطفيلي ، وتظهر نتيجة لذلك جميع الأعراض السريرية للمرض. وتتطور بعض الأشكال داخل الكريات الحمر إلى نوعين من الطفيليات الجنسية (العريسات gametocytes) يتم اتحادهما بعد انتقالهما إلى الإنفيلة الأنثى المناسبة إثر مصّها لدم إنسان مصاب. وأخيراً ، وبعد المراحل المتدرجة للبيضة المتحركة ookinete والبيضة المتكيسة oocyst يتم إنتاج أعداد كبيرة من الحيوانات البوغية sporozoites التي تُخزّن في الغدد اللعابية للإنفيلة Anopheles والتي تسبب انتقال المرض عندما تُحقن في دم نويّ host بشري جديد (الشكل ٢).

الشكل ٢ - دورات تنامي طفيليات البرداء (الملاريا) في الأنفيل وفي الإنسان
مفعول الإبر المختلفة من الأهمية المضادة للبرداء في
الأجزاء المختلفة من كسل دورة^(١)



(١) من مصطلحات البرداء واسمصال البرداء ، منظمة الصحة العالمية (١٩٦٣) جنيف.

وتحدث الدورة الآتفة الذكر في الأنواع الأربعة من طفيليات برداء الانسان ، وتنتهي عند هذا الحد بالمتصورة المنجلية P. Falciparum. وقد كان الاعتقاد أن بعض أنواع الأقسام merozoites الناتجة عن التكاثر التقسيمي النسيجي قبل الكريات الحمر تدخل خلايا الكبد مرة أخرى وتستمر في تطورها كأشكال ثانوية خارج الكريات الحمر ، وتكون هذه الأشكال مسببا في ظهور نكسات البرداء بأعراضها السريرية.

والآن يواجه هذا الافتراض الخاص بالنضج الثانوي الدوري وعودة غزو المتقسّسات schizonts النسيجية تحدياً شديداً ، كما أن هناك دلائل أخرى على حدوث مرحلة نسجية كامنة (الهاجمات hypnozoites) في الخلايا الكبدية في حالي المتصورة النشيطة *P. vivax* والمتصورة البيضوية *P. ovale* . أما المتصورة الوبالية *P. malariae* ، فقد أوضحت دلائل حديثة عدم وجود تكاثر تقسّمي ثانوي خارج الكريات الحُمر في هذا النوع من المتصورات ، وأن «نكسات» محج المتصورة الوبالية ربما يرجع السبب فيها إلى أشكال في الكريات الحمر متبقية في الجسم مدة طويلة.

وقد يكون لبعض إصابات المتصورة النشيطة السائدة في شمال وشمال شرق أوروبا أدوار حضانة تمتد إلى ٨ — ١٠ أشهر. أما كون طول أدوار الحضانة هذه يرجع إلى الأعداد القليلة جدا من الحيوانات البوغية sporozoites المزروعة عند العدوى أو إلى صفة متأصلة للمتصورة ، فمازال مثاراً للجدل. وعلى أساس هذا الفرض الأخير أعطى بعض المؤلفين لهذا النوع من المتصورات الاسم النوعي الفرعي المؤقت المتصورة النشيطة المشتبة *P. vivax hibernans* . ومع ذلك دلت الدراسات الحديثة على أن المتصورة النشيطة *P. vivax* نوع متعدد الأشكال له غمطان من الحيوانات البوغية sporozoites (الحيوانات البوغية السريعة tachysporozoites والحيوانات البوغية البطيئة bradysporozoites) ينتج عنهما دور حضانة قصير أو طويل ، ويتوقف ذلك على النسبة العددية للنمطين اللذين تنقلهما البعوضة.

إن الفترة التي تستغرقها مرحلة ما قبل الكريات الحمر والتي تؤثر على طول دور الحضانة تكون عادة قصيرة في حالي المتصورة المنجلية (٥٥ — ٧ أيام) والمتصورة النشيطة (٦ — ٨ أيام) ، وأطول نوعاً ما في حالة المتصورة البيضوية (٩ أيام) وأطول ما تكون في حالة المتصورة الوبالية (١٣ — ١٦ يوماً). ولهذا الاختلافات تأثير على أسلوب معالجة الجذاء. وعلاوة على ذلك تختلف الأنواع الأربعة أيضاً في عدد الأقسام merozoites النسيجية التي ترتطلق من المتقسّسات schizonts الكبدية بعد النضج : فهو يبلغ نحو ٤٠.٠٠٠ من كل متقسّمة بالنسبة للمتصورة المنجلية ، ونحو ١٥.٠٠٠ بالنسبة للمتصورة البيضوية ، وأكثر من ١٠.٠٠٠ بالنسبة للمتصورة النشيطة ، و ٢.٠٠٠ بالنسبة للمتصورة الوبالية. ويفسر العدد الكبير من الأقسام التي ترتطلق من المتصورة المنجلية ودور الحضانة القصير ارتفاع مستويات الطفيلية parasitemia أى وجود الطفيليات في الدم والأعراض الشديدة التي ترى غالباً في هذه الحالات .

ويشمل المصطلح التقليدي «دور الحضانة» ، المدة ما بين يوم الإصابة بالعدوى ويوم ظهور الأعراض السريرية (العلامات الأولية أو هجمة الحمى). ويجب التمييز بينها وبين مرحلة ما قبل الوضوح *prepatent* ، وتمثل الوقت الذي ينقضي بين العدوى وأول ظهور للمتصورات في الدم المخيطي ، وهناك أيضا مرحلة ما بعد الوضوح *postpatent* وفيها تكون الطفيليات موجودة في الدم بأعداد قليلة بحيث لا يمكن اكتشافها بالفحوص المجهرية العادية لواحدة أو أكثر من شرائح الدم.

وتظهر بعد هذه الأدوار الأعراض السريرية (الكلينيكية) التي غالباً ما تصاحبها طفيلية واضحة (وجود الطفيليات في الدم) وتتكون الهجمة الأولى من عدد من الانتيابات *paroxysms* ، إن لم يمّ يمّ علاجها في هذه المرحلة ، يتبعها عادة دور يتأثر خلاله سير المرض بمدى الاستجابة المناعية للبرّي *host*.

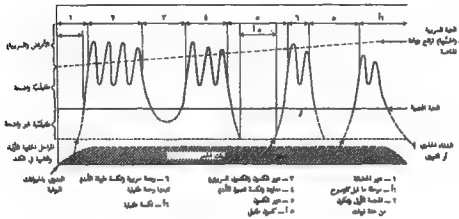
ويتوقف حدوث النوبة على توقيت التكاثر التفسمي لجبل من طفيليات الكريات الحمر (ومن هنا كانت تسمية البرداء بالثلاث أو الأربع). ويبدو أن هناك أيضا كمية معينة من الطفيليات يسبب وجودها في الدم ظهور أعراض الحمى. وتتفاوت هذه الكمية تفاوتاً كبيراً بين مختلف المرضى بحسب درجة مناعة كل منهم.

وكثيراً ما يلي الهجمة الأولى هجمات أخرى على فترات ، وتسببها نفس الإصابة الأصلية وقد حُدثت هذه الهجمات اللاحقة (النكسات *relapses*) من قِبَل عدد من المؤلفين بالنسبة لوقت حدوثها إما في شكل معسود *recrudescences* (نكسات قصيرة الأمد ترجع إلى بقاء بعض الأشكال الخاصة بالكريات الحمر على قيد الحياة) أو رجعات *recurrences* (نكسات طويلة الأمد). وقد تم مؤخراً الربط بين النكسات في حالة برداء المتصورة النشيطة *P. vivax* وبين التكوين الآجل للمتقسمات النسيجية من «الهَوَاجع» *hypnozoites* الكامنة التي تنتجها بعض الحيوانات البوغية (انظر الشكل ٢). وقد صُنِّفت أحجام المتصورة النشيطة إلى ثلاثة أنماط أو أكثر لكل منها توزع جغرافي خاص به ، وذلك بناء على أنماط النكسات ، ووجود أو غياب أعراض تصاحب النكسات ، وطول دور الحضانة الخاص بالاصابة الأولية. ويطلق على النكسات التي لا تصاحبها أعراض اسم النكسات الطفيلية ، كما تعرف غالباً الفترات التي تنقضي بين كل نكسة وأخرى بأدوار الكمسون (الشكل ٣).

إن طول فسوة الإصابة بالعدوى الطبيعية للبرداء في الإنسان التي لا تعالج ، أو التي تعالج بصورة جزئية ، لها تأثير على الوقاية منها وعلاجها. ومن المسلم به عادة أن مدة

الاصابة بالمتصورة المنجلية نادراً ما تتجاوز السنة ، وأن حالات الاصابة بالمتصورة النشيطة (وربما المتصورة البضوية) تنتهي عادة خلال ٣ أو ٤ سنوات. ومن ناحية أخرى قد تبقى حالات العدوى بالمتصورة الوهابية *P. malariae* عدة سنوات. وقد سُجِّلت بعض حالات من «نكسات» البداء الربيع *quartan* التي حدثت بعد ٣٠ - ٤٠ سنة من العدوى الأصلية. ولذلك يجب توخي الحذر عند تقييم الشفاء الجانزي من البداء الربيع ، المبني على الأساس الزمني فقط.

الشكل ٣ - رسم بياني لمسار البداء (المالاريا) يبين الفرق بين النكسات والرجعات (١)



(١) نقلا عن : مصطلحات البداء واستعمال البداء ، منظمة الصحة العالمية ، (١٩٦٣) ، جنيف

دور المناعة في المعالجة الكيميائية للبرداء

يمكن تعريف المناعة ضد البرداء بالقدرة على مقاومة العدوى ، وهي القدرة الناجمة عن جميع الأحداث المشاركة في القضاء على المتصورات Plasmodia أو الحد من تكاثرها. وتشمل أيضا العوامل التي تقيد الآثار الناجمة عن مهاجمة طفيليات البرداء للكائن الحي ، وتساعد على تجديد الأنسجة التالفة.

والمناعة نوعان : مناعة طبيعية natural ومناعة مكتسبة acquired. فالمناعة الطبيعية ضد البرداء خاصية متأصلة في الثويّ host أو هي حالة من الجزآن أو الردّ الفوري المثبط لدخول الطفيلي ، ولا تتوقف على أي إصابة سابقة به. وكمثال على هذه الحالة المقاومة الطبيعية للإنسان ضد العدوى بمتصورات الطيور أو القوارض.

وهناك عدة ملاحظ ورثية لمقاومة بعض أنواع البرداء. فعلى سبيل المثال ان الاستصمام *insusceptibility* الجزئي على العدوى بالمتصورة النشيطة عند المجموعات الأثنية (العرقية) السوداء له علاقة على ما يبدو بعدم وجود معيّنات ذاتي *Duffy determinants* في الكريات الحمر في هذه المجموعات ، بينما تنتشر هذه المعيّنات في المجموعات الأثنية الأخرى.

ومن الصعب تفسير ارتفاع نسبة حدوث حالات الميموغلوبين س الشاذة (خلايا الميموغلوبين المنجلية أو Hb S) في أجزاء عديدة من العالم وعلى الأخص في أفريقيا ، نظراً لأن هذه العلة الوراثية في شكلها المتأثل (س س) تكون قاتلة في نهاية الأمر ، كما في حالة فقر الدم ذي الخلايا المنجلية ، رغم أنه يبدو غير ضار نسبياً في شكله المتغاير الزيجوت *heterozygous* (أ س) الذي ينجم عنه تمجمل *sickling* الكريات الحمر عندما تقل نسبة الأكسجين. إنّ تشابه التوزيع الجغرافي لكل من الميموغلوبين س والتوطن الشعبي للبرداء المنجلية يستدعي الانتباه ، وقد قيل أن استمرار التواتر المرتفع للميموغلوبين س بين السكان قد يرجع إلى الميزة الانتقائية التي يقدمها الزيجوت المتغاير ضد الآثار المؤذية *adverse* للبرداء المنجلية. ويلقى هذا الافتراض الآن قبولا شاملا. على أن الآلية التي يحمي بها الميموغلوبين المنجلي حاملاً جزئياً من الآثار الوخيمة للبرداء المنجلية غير مفهومة تماماً ولكن يبدو أن الكرية الحمر المصابة والتي تنزع نحو الشكل المنجلي عندما يقل الأكسجين ، يتم التخلص منها بسرعة أكبر بواسطة البلاعم *macrophages* وسائر خلايا الجملة الشبكية البطانية.

reticulo - endothelial system. وتدل الدراسات الحديثة على أن للهيموغلوبين س أثراً ضاراً على تكاثر المتصورة المنجلية ، مما يؤثر على كمي من غزو الطفيلي للكرية الحمراء وغنوه داخلها. بيد أنه ليس من الضروري أن يحدث للخلية المنية تَمَنُّجٌ فعلي.

وليس هناك دليل واضح على أن الضروب variants الوراثية الأخرى للهيموغلوبين ، كالهيموغلوبين س (C) أو الهيموغلوبين ف (F) (الجنيني) أو الهيموغلوبين ي (E) يوفر أي وقاية من بداء المتصورات المنجلية.

ويبدو أيضاً أن العوز الوراثي في إنزيم نازعة هيدروجين الفلوكوز ٦ — فسفات G6PD له أيضاً أثر واثق من الإصابة الشديدة بالمتصورة المنجلية. ويبدو أن هذا الخلل في إنزيم الكرية الحمراء غير ضار ما لم تواجه الكريات الحمر تحدياً ما يحتمل عادة في تعرضها لشتى الأدوية (بما فيها السلفوناميدات والبرماكين). وعزّز الإنزيم G6PD تحلة trait وراثية مرتبطة بالجنس تتجلى في الذكور. وهناك أشكال مختلفة عديدة لهذا المرض الإنزيمي. على أن البيئات على الأثر الواثق لعوز هذا الإنزيم ضد البداء ليس في مثل قوة البيئات على أثر الهيموغلوبين س.

والمناعة المكتسبة إما أن تكون فاعلة active أو منفعله passive. والمناعة الفاعلة تمثل تعزيراً لآلية الدفاعية للبروتي host نتيجة تعرضه السابق للكائن المُمرض. وبم اكتساب المناعة المنفعله بانتقال المواد الواقية من الأم إلى الطفل قبل الولادة أو بعدها ، أو بحقن مثل هذه المواد الموجودة في مصل الأشخاص ذوي المناعة. وهناك دلائل قوية على هذه المناعة الولادية congenital (أو الوليدية neonatal) في الأطفال المولدين لأمهات ذوات مناعة عالية في أرجاء من العالم تتوطن فيها البداء.

هذا وإن الحماية التي يكتسبها البروتي ضد عودة الإصابة ببنية strain مماثلة لنوع معين من طفيلي البداء ، تتوحد مدداً مختلفة ، ويتوقف ذلك على درجة ومدة الاستجابة المناعية للمستضد antigen. ولكن الأثر الواثق تجاه نوع من المتصورات يختلف عن ذلك النوع الذي سبب الإصابة الأولى يكون ضعيفاً ، إن وجد.

وفي المناطق التي تتوطن فيها البداء بدرجة عالية حيث يستمر انتقال المرض في أغلب السنة ، تنشأ لدى السكان درجة عالية وممتدة من الاستجابة المناعية ، مع وجود عدد قليل جداً من طفيليات البداء بشكل دائم في العديد من الأفراد ولاسيما بين البالغين. وهذه الحالة من المقاومة في البروتي الذي سبق أن أصيب بالمرض المصحوب بوجود الطفيليات في الدم دون أعراض ، تعرف بالمناعة المصاحبة premunition. وتكتسب هذه الحالة من المناعة الجماعية

بطء ، حيث يعاني الرضع وصغار الأطفال معاناة شديدة من البرداء ، وموت الكثيرون منهم. ومع ذلك فإن من يعيشون حتى سن البلوغ تبدو عليهم بَيِّنَات بسيطة على الآثار المؤذية للخمج الموهن.

وتنشأ المناعة ضد البرداء عقب غزو الجسم بأشكال طفيليات المرض الموجودة بالكريات الحمراء (١) ، ولا يوجد دليل مقنع على أن للمراحل الموجودة خارج الكريات الحمراء أي أثر هام على الاستجابة المناعية. ولا توجد أي استجابة خلوية لمراحل الطفيلي هذه في الكبد.

ويتوقف الأساس البدني للمناعة ضد البرداء على مفعول كل من العوامل الخلوية والخلطية humoral على الرغم من أن الأحوال الفيزيولوجية للـ host تقوم أيضا بدور ما وإن تكن المعرفة به محدودة.

وتتمثل العوامل الخلطية بالأضداد antibodíes (الأجسام المضادة) التي توجد في الدم وتشمل : الطاهيات opsonins ، والمرسبات precipitins ، والراصات agglutinins. وأهم الأضداد الواقية تحملها أجزاء الغاماغلوبيولين في المصورة (البلازما). أما العوامل الخلوية فهي البلاعم macrophages وسائر الخلايا التي تنتجها الجملة الشبكية البطانية (أو البلعمية للمفاوية) في الطحال والكبد والتقي (خناج العظم) ، وتر مرحلة تكاثر مكثفة بعد العدوى بالبرداء مباشرة. والمفعول البلعمي لهذه الخلايا التي تتخلص من عدد كبير من الطفيليات ، يعتبر بحق أحد الطرق الدفاعية الرئيسية. وقد تحسنت معرفتنا مؤخرأ باعتماد كل من العوامل الخلوية والعوامل الخلطية بعضها على بعض اعتماداً متبادلاً.

فهناك ميل في الوقت الحاضر إلى اعتبار الاستجابة المناعية ظاهرة متكاملة تشمل اللمفاويات الثانية T lymphocytes واللمفاويات البائية B lymphocytes. فاللمفاويات الثانية والتي تشمل أغلب اللمفاويات الجائلة في الدورة الدموية ، تنتج الأرومات اللمفاوية lymphoblasts التي لديها المقدرة على تسمح خلايا المتصورات التي تعرف عليها. وهذه الأرومات اللمفاوية لا تقع بتخليق الأضداد (الأجسام المضادة) ولكنها تعرّض اللمفاويات البائية والمصورة plasma cells المشتقة منها على تكوين الأضداد. والتعرف على المستضد antigen الذي يسبق إنتاج الأضداد antibodies يتم أيضا بمساعدة البلاعم macrophages وفعل الطاهيات opsonins.

(١) إن تأثير المناعة المكتسبة على سو الإصابة بالبرداء موضح في الشكل ٣ بالترافق الحية السرمية (اللاكينيكية).

وقد تم التعرف على عدد من الأجزاء المستضدية الذوابة ، في أحماج البُرءاء المنجلية ، وجرى تصنيفها إلى ع (عُطوب) و ق (مقاوم) و ث (ثابت) [S, R, L] وذلك على أساس سمودها للحرارة.

كذلك اكتشفت أضداد البُرءاء (الأجسام المضادة للملاريا) في مصول الأشخاص المصابين بالمرض وذلك عن طريق الاختبار التآلفي fluorescent غير المباشر للأضداد ، وطرائق الترسيب المناعي immunoprecipitation والاختبارات المصلية الأخرى. وتم التعرف على المفعول الضدّي في أجزاء الغلوبولينات المناعية (ج ، م ، أ) في المصول المنية ، وعلى وجه الخصوص في جزء الغلوبولين المناعي ج. أما العوامل التي تحدّد صنف الغلوبولين المناعي في الأضداد المخلّقة من قِبل الخلايا البائية رداً على المستضدات البُرءائية فليست معروفة.

وقد بيّنت الدراسات التي أُجريت على متطوعين غير منيعين أن التركيزات المصلية من الغلوبولينات المناعية ج ، م ، أ ، ترتفع بعد مدة قصيرة من بداية التطفل على الدم. ويزيد النوعان ج ، م أكثر مما يزيد النوع أ ، ويدوم النوع ج مدة أطول.

وعلى الرغم من أن العامل النوعي الوائي المضاد للمتصورات يمثل مجرد جزء صغير من الغلوبولين المناعي ج فإنه يمكن أن ينتقل انتقالاً منفصلاً ، عن طريق حقن كمية كبيرة من النوع ج الموجود في مصّل الإنسان المنيع. وفضلاً عن ذلك فإن النوع ج موجود بكميات كبيرة في مصّل المواليد الأفاة الذين لديهم بعض المقاومة المؤقتة ضد عدوى البُرءاء نتيجة انتقال هذه المقاومة عبر المشيمة من أم منية.

هذا وإن عمل المناعة الواقية ضد البُرءاء يبدو أفضل ما يكون في مناطق أفريقيا المدارية حيث التوطن الشمولي. ورغم كثرة عدوى المشيمة فإن البُرءاء الولادية congenital نادرة الحدوث بسبب انتقال الأضداد النوعية من الغلوبولين المناعي ج من دم الأم عبر المشيمة قبل الولادة. على أن هذه المناعة المكتسبة بصورة منفصلة لها طبيعة مؤقتة. فبعد الشهور الأربعة أو الستة الأولى من العمر يتعرض العديد من صغار الأطفال لدرجة عالية من طفيليات الدم ، وحالات مرضية سريرية شديدة تؤدي إلى حدوث معدل مرتفع للوفاة ، بينما تكون الحالات المرضية السريية أقل انتشاراً بين الأطفال الأكبر سنّاً ولكن تنتشر بينهم حالات تضخم الطحال وطفيليات الدم. أما في البالغين فتصبح طفيليات الدم أقل حدوثاً وأقل كثافة ، كما تندر حالات المرض السريي ، ويكون تضخم الطحال المحسوس قليل الحدوث.

إن الأضداد المنتشرة على نطاق واسع وبعيار مرتفع في أمصال دم المولودين لأهيات ذوات مناعة عالية تتلاشى تدريجياً في الأشهر الأولى من العمر ، وتنخفض عياراتها. وفي العام الثالث ، ونتيجة للإصابة بالعدوى ، فقد تصل نسبة انتشار طفيليات الدم إلى ١٠٠٪ ورتفع عيار الأضداد ببطء إلى أعلى مستوى في أوائل فترة البلوغ ، ويبقى بعد ذلك عند هذا المستوى المرتفع. وهذا الشكل من الارتباط بين العمر وعيار الأضداد في المجموعات المختلفة يعد طريقة هامة لتقييم مدى توطّن البداء ، ومدى نجاح أنشطة مكافحة المرض.

إن العوامل المناعية في البداء تكون موجهة على الخصوص ضد أشكال المتصورات الموجودة في الكريات الحمر ، بينما لا يبدو أن المراحل الموجودة خارج الكريات الحمر في الكبد تتأثر بالاستجابة الخلطية أو الخلوية للأجسام الدفاعية. ونظراً للأثر الواقي للمناعة ضد البداء المكتسبة أثناء الإصابات السابقة فقد وجد بصفة عامة أن استخدام الأدوية المضادة للبداء في أشخاص سبق تعرضهم للمرض له مفعول وقائي وعلاجي أكثر وضوحاً منه في الأفراد عديمي المناعة. ومع ذلك فإنه لا يمكن أن تقاس بلفة كافية درجة المناعة المكتسبة طبيعياً على الرغم من أنها ترتبط عادة بطول مدة التعرض للخصم ، أي عمر الشخص المعني في منطقة عالية التوطن. والمناعة المكتسبة أكثر ما تكون فعالة ضد الإصابة بنفس نوع وذرية الطفيلي ، رغم أنها فعالة إلى حد ما ضد الأنواع والدراري الأخرى من المتصورات.

الكيمياء الحيوية لطفيليات البداء وتقييم مفعول مضادات البداء

هناك صعوبات كثيرة تعترض دراسة الاحتياجات الكيميائية الحيوية للمتصورات plasmodia البشرية ، وذلك بسبب ضرورة أن تعيش طفيليات البداء داخل الخلايا. ومع ذلك فإن البحوث التي أجريت على متصورات الطيور والقوارض والقرود وفُرت معلومات كثيرة يمكن تطبيقها ، بل لقد طبقت فعلاً ، على طفيليات بداء الإنسان. وقد تم تجميع قدر كبير من المعلومات عن طبيعة توزيع مختلف المواد في مراحل حياة المتصورات ، واحتياجاتها الغذائية ، وسبلها الاستقلابية (الأيضية). والعلاقة بين هذه الدراسات وبين إنتاج المركبات الخاصة بالمعالجة الكيميائية واضحة بما لا يحتاج إلى تأكيد.

والتفاعلات الرئيسية التي تشتمل عليها عملية الاستقلاب *metabolism* في المتصورات هي : (١) فسفرة الجلوكوز وهي التي تمد الطلي بالطاقة اللازمة (٢) عمليات الأكسدة وهي التي تستمر بواسطة الهيموغلوبين المؤكسد في خلايا الثديي *host* (٣) التقويض الإنظيمي لجزء الغلوبين في الهيموغلوبين إلى حموض أمينية وبيبتيدات (٤) تخليق الشحميات. ومن بين المواد غير العضوية فإن دراسة قِط *uptake* المتصورات للفسفور والاستفادة منه اكتسبت اهتماما خاصا ، وذلك لما لهذا العنصر من دور في تكوين الحمضين النوبين : حمض الريبونيكليك أو الرنا *RNA* ، وحمض الذي أوكسي ريبونيكليك أو الدنا *DNA*. وقد تم توضيح الدور الذي تؤديه السكريات في عملية التنفس لبعض أنواع المتصورات. ويدعو أن هناك عدداً من الإنظيمات التي تقوم بتحفيز التفاعل الأساسي في سلسلة تحلل السكريات كما يبينها مخطط إمدن - مايرهوف - برناس لتحويل الجلوكوز إلى لاكتات. وقد تم التوصل إلى بنية على وجود دورة الحموض الثلاثية الكربوكسيل (دورة كريس) في الاستقلاب الهوائي للسكريات ، وذلك في عدد من أنواع الطيور ، مع أن بعض متصورات الثدييات ليست لديها الإنظيمات ذات الصلة. كذلك فإن البيبتات الخاصة بسيل فسفات البيبتوز في عملية التحلل السكري الهوائي ظلت محل خلاف. أما المعلومات الخاصة بالنظام الوظيفي لإنظيم أكسيداز الستوكروم فهي غير كاملة على الرغم من وجوده على ما يبدو في المتصورة المنجلية *P.Falciparum*.

والمتقدرات الأولية *protozoan mitochondria* النموذجية موجودة في المتصورات ، وهي المكان المحتمل لنشاط الإنظيمات. وهذه المتقدرات تمد الطلي بالطاقة التي تحتاج إليها ، ولا سيما أثناء وجودها خارج الخلايا.

أما من حيث استقلاب البروتين ، فيبدو أن هيموغلوبين الكريات الحمر يمثل المصدر الرئيسي للحموض الأمينية التي تستخدمها طلييات البداء. والخطوة الأولى هي شطر الهيموغلوبين الذي يؤدي إلى انطلاق الأحماض الأمينية والهيموزين (الصباغ البذائي). ومن بين الحموض الأمينية الحرة الموجودة في مصل الدم يمثل كل من ل - ميثيونين ول - ايزولوسين عاملاً أساسياً هو متصورات الثدييات. وتستخدم أيضا عدة حموض أمينية أخرى ، كما يعتبر حمض رباعي هيدروفليك عاملاً تيميا *cofactor* في هذه العملية ، ولذلك فإن استخدام مضادات الفولات كمضادات للبداء ربما يُوقَف هذا التفاعل وغيره من التفاعلات الأخرى التي تعتمد على حمض الفوليك (مثل تخليق الدنا *DNA*). واستقلاب الحموض النووية في المتصورات يشبه مثيله في الكائنات الحية الأخرى ، كما أنه يتم تخليق كل

من الرنا RNA والذكا DNA خلال التطور والانقسام النووي. وقد وُجدت كل الإنظيمات اللازمة لإنشاء عوامل الفولات القيمة في عدة من أنواع المتصورات. وثبت أن هناك نوعين من الأدوية المضادة للبداء وهما السلفوناميدات ومضادات الفولات antifolates ، يوتران ، من خلال آلية عملهما ، في تخليق عوامل الفولات القيمة من يّكل إنظيمات الطفيليات ، فالسلفوناميدات تُثبّط تخليق ثنائي الهيدروبتروات dihydropteroate ، كما أن مضادات الفولات مثل البيريميثامين تتحد مع الإنظيم المختزل لثنائي الهيدروفولات في المتصورات.

والكلوروكين ومركبات ٤ — أمينوكينولين الأخرى تتفاعل مع البروتينات النووية للطفلي ، ولكن لا يبدو أن هذا هو الطراز الأساسي لفعاليتها. ويبدو أن فعالية البيماكين ومشتقاته تكون من خلال عرققتها لعمليات التنفس الميتوكوندريّة mitochondrial.

ولا يعرف تماماً استقلاب الشحميات lipids في المتصورات. وعلى الرغم من زيادة محتوى الشحميات في الكريات الحمر المصابة بالطفيليات فليس هناك دليل واضح على تخليق الشحميات الفسفورية في المتصورات البشرية ، مع أن دور حمض الستريك قد جرت دراسته.

وقد تم الحصول بصفة رئيسية على المعلومات الحالية عن التغيرات الكيميائية الحيوية التي تحدث أثناء نمو طفيليات البداء عن طريق الاستنبات المخبري لأشكال طفيليات الملاريا الموجودة في الكريات الحمر. ومن شأن النجاح الذي تحقّق مؤخراً في مجال الاحتفاظ بالزراع المخبرية للمتصورة المنجلية مدة طويلة ، أن يفتح مجالات جديدة لفهم الأوجه المختلفة لعملية الاستقلاب في هذا النوع والأنواع الأخرى ، وبالتالي إنعاش الآمال بالنسبة للمعالجة الكيميائية.

ومن الواضح أن فهم عمليات الاستقلاب في المتصورات يمكن أن يفيد كثيراً في تقييم المركبات المرشحة كمضادات للبداء. وقد أجريت معظم الاختبارات الأولى على المتصورة الخلفاء P. relictum والمتصورة الخسونة P. cathemerium في طيور الكنار canaries. وبعد ذلك أجريت التجارب على نطاق واسع على المتصورة التلرجية P. lophurae والمتصورة الدجاجية P. gallinaceum في صغار البط والطيور الأخرى. وقد كان من شأن اكتشاف المتصورة البرغية P. berghei أن فتح المجال أمام احتمال إجراء التجارب على القوارض. وإجراء المزيد من تقييم الأدوية وتوزيعها الفيزيولوجي في الحيوانات الأكثر قرباً من الإنسان ، استخدمت أنواع مختلفة من طفيليات بداء القرد ، رغم ما كان للمتصورة الميمونية

P. cynomolgi والمتصورة التولزية *P. knowlesi* في الرhes (المَكَك المُلَطَّع *Macaca mulatta*) من أهمية خاصة في دراسة الآثار العلاجية الكيميائية على الأطوار الحلقية والدموية. ومنذ وقت قريب تم تكييف ذراري المتصورة النشيطة والمتصورة المنجلية العادية والمقاومة للأدوية مع القرد الأصم *Aotus trivirgatus* لغرض تقييم الأدوية.

أما المركبات المرتجأة المضادة للبداء فتجرى عليها اختبارات للتعرف على مدى سُمِّيَتِها الحادة والزمنة ، وذلك بإعطائها بالطرق المختلفة ، حتى يمكن معرفة آثارها على جميع الأعضاء الحساسة بالجسم. ويتم إجراء التقييم النهائي لمضادات البداء المرتجأة والأقل ضرراً على متطوعين مصابين بالبداء بصورة مقصودة أو طبيعية في المستشفيات أو في الحقل.

التصنيف البيولوجي لمضادات البداء

في المراحل المختلفة من دورة حياة طفيليات البداء تظهر قابليات مختلفة للأدوية المضادة للبداء. وعلى ذلك يمكن تقسيم هذه الأدوية إلى المجموعات التالية كما هو مبين في الشكل ٤ والجدول ١:

١ - مبيدات المتقسّيمات schizonticides النسيجية (التي تستخدم للوقاية السببية) والتي تؤثر على أطوار الطفيلي السابقة على الكريات الحمر (الأشكال النسيجية الأولية أو الأشكال الأولية خارج الكريات الحمر) ، ومن ثمّ تُحوّل تماماً دون مهاجمة الكريات الحمر.

٢ - مبيدات المتقسّيمات السببية (التي تستخدم كأدوية مضادة للندكسات) وهي تؤثر على الأطوار الموجودة خارج الكريات الحمر أو الأشكال النسيجية ، لكل من المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية وبذلك فهي قادرة على تحقيق الشفاء الجبري لهذه الحالات (٢)

٣ - مبيدات المتقسّيمات (مبيدات المتقسّيمات الدموية أو الأدوية المبيدة للمتقسّيمات) التي تؤثر على أطوار الطفيليات الموجودة في الكريات الحمر والمرتبطة عادة بالمرض الحاد ، رغم أن هذه الأطوار يمكن أن تكون موجودة في بعض الحالات التي تصاحبها أعراض سريرية (اكليينيكية) قليلة. وربما تحقق مبيدات المتقسّيمات الشفاء السريري أو الكبت إلى مستوى ما

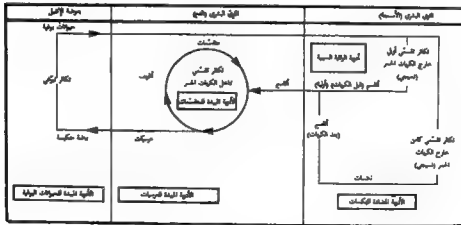
(٢) توجد الآن بعض التّينات الملية والتجريبية على أن المتصورة البالية (*P. malarine*) ليس لها أشكال كاملة خارج الكريات الحمر.

دور المرض الظاهر في حالات الأنواع الأربعة لطيفيات البداء الحساسة لفعاليتها. وتؤثر هذه المجموعة أيضا على أشكال الكريات الحمر الجنسية لكل من المتصورة النشيطة ، والمتصورة البيضوية ، والمتصورة الهالية ، ولكن ليس لها أثر مباشر على العرسيات الناضجة للمتصورة المنجلية.

٤ - مبيدات العرسيات gametocytocides وهي تقضي على كل الأشكال الجنسية بما فيها أشكال المتصورة المنجلية ، كما تؤثر أيضا على مراحل تطور طغيفيات البداء في الأنافل في بعضها يكوّن المجموعة التالية من الأدوية.

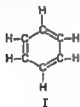
٥ - مبيدات الحيوانات البوذية sporontocides وهي تمنع أو تثبط تكوين البويضات المتكيسة والحيوانات البوذية في الأنافل التي تغذت على دمّ حامل العرسيات. وتعرقل هذه المجموعة عملية انتقال البداء على الرغم من أنه ربما لا يكون لها أثر مباشر على العرسيات في الثدي host البشري. وقد سميت هذه الأدوية أيضا بالأدوية المضادة للاتقسام اللاجنسي. وفي هذا السياق يميز الكتاب السوفيت بين أثر الأدوية الكابح للعرسيات gamostatic والموجه للعرسيات gamotropic.

الشكل ٤ - رسم بياني مبسط يوضح أثر المركبات المضادة للبداء على الأجزاء المختلفة من دورة نمو المتصورة النشيطة (P. vivax) والمتصورة البيضوية (P. ovale) في البعوضة والإنسان



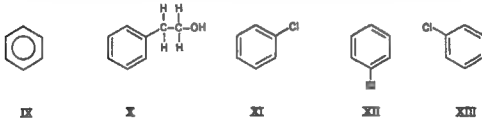
البنية الكيميائية العامة لمضادات البرداء

توجد حلقة البنزين benzene في البنية الجزيئية لكل مضادات البرداء التقليدية. ويحتوي جزيء البنزين على ست ذرات كربون وست ذرات هيدروجين (بمعنى أن صيغته الجزيئية هي C_6H_6) وتكون ذرات الكربون مرتبة على شكل سداسي مسطح منتظم ، وترتبط بكل ذرة كربون ذرة هيدروجين (تقع في نفس مستوى الشكل السداسي). ومن المتفق عليه أن يمثل جزيء البنزين بالصيغة البنوية التي اقترحها كيكوليه Kekulé في عام ١٨٦٥ (الشكل I) مع أن الشكل المبسط II غالبا ما يستخدم للمامته. ومع ذلك فالحقيقة أن هذا التمثيل غير صحيح ، كما أن تركيب البنزين مازال يمثل لغزا منذ أمد بعيد. ولتفسير الخصائص المعروفة للبنزين رأى كيكوليه في عام ١٨٧٢ أن جزيء البنزين قد يحدث له كذبذب متبادل فيه الروابط المزدوجة والروابط المفردة موقعا بصفة مستمرة «جيدة وذهابا» بين الشكلين II و III. وقد تبين فيما بعد أن ذلك غير صحيح ، ومن المسلم به اليوم أنه لا يمكن تمثيل جزيء البنزين بدرجة كافية باستخدام أي صيغة بنوية مفردة. وبدلا من ذلك ينظر إلى جزيء البنزين على أنه «هجين» hybrid ، من عدة بنيات مختلفة (IV — VIII). ولا تدل الأسهم ذات الرأسين في هذا التمثيل على حدوث تفاعل عكوس reversible ، أو تغير مشترك أو أي عملية دينمية أخرى ، بل إنها تعني فقط أن تمثيل جزيء البنزين يُعد أفضل ما يكون إذا أخذنا في الاعتبار كل البنيات التي تشير إليها هذه الأشكال. ومن الناحية الفنية يقال أن البنزين هو «هجين رينى resonance hybrid» لهذه البنيات المختلفة. وهذا التعبير

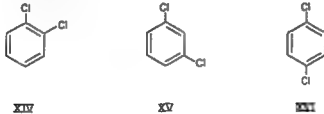


غير موفق لأنه يعني حدوث التردد بين الرابطتين المزدوج والمفرد كما افترض كيكولييه ، وهو مالا يحدث في الحقيقة. إن وجود الروابط المزدوجة والمفردة في حلقة البنزين يعني بالضرورة توضّح localization الالكترونات ، بينما الواقع أن الالكترونات المعنّية غير متوضعة على الإطلاق ، و«الرنين» resonance يعني عدم توضّع الالكترونات. ونتيجة لذلك فإن حلقة البنزين لا تحتوي على ثلاث روابط مفردة وثلاث مزدوجة ، بل هي بالأحرى تحتوي على ست روابط متوسطة بين الروابط المفردة والمزدوجة. وللتغلب على الصعوبة في التمثيل غالباً ما ترسم حلقة البنزين على شكل سداسي وبداخله دائرة (IX). ومع ذلك فإن الشكل السداسي التقليدي II يستخدم كثيراً ، وهو مستخدم في هذا الكتاب.

ومن الممكن لإحلال ذرات أخرى محل أيّ من ذرات الهيدروجين في جزيء البنزين. والسلسلة المؤلفة من ذرتين أو أكثر (من ذرات الكربون التي ترتبط بها عادة ذرات أخرى) ، والمرتبطة بإحدى ذرات الكربون في «هيكل» أو حلقة من أي مركب حلقي تعرف بالسلسلة الجانبية side chain (X).



ونظراً لأن جميع ذرات الكربون في حلقة البنزين متكافئة فإن موضع المجموعة البديلة الواحدة يكون غير ذي أهمية. فمثلاً البنات الثلاث XI و XII و XIII متألّة وجميعها تمثل الكلوروبنزين. ولكن عندما تكون هناك مجموعتان بديلتان أو أكثر فإن وضعهما النسبي على الحلقة تكوين له أهمية كبرى. فمثلاً الأشكال XIV و XV و XVI تمثل مركبات لها نفس الصيغة الجزيئية $C_6H_4Cl_2$ ، ولكنها تختلف في ترتيب موضع ذرات الكلور. وقد يكون لثلاث هذه المركبات — التي تسمى الأيزومرات isomers — خصائص كيميائية متشابهة ولكنها تختلف في الصفات الفيزيائية. ونظراً لأنها مركبات مختلفة فمن الضروري أن يكون لها أسماء مميزة.



ويشار الى موضع كل مجموعة بديلة على أي حلقة بواسطة ميضاع locant (يكون رقماً عادة) يسبق اسم المجموعة ويدل على ذرة الكربون التي ترتبط بها. وإذا كانت هناك اثنتان أو أكثر من المجموعات البديلة المتطابقة يضاف إلى اسم المجموعة مقطع يدل على ذلك ، ويضاف الاسم الذي يتم الحصول عليه بهذه الطريقة إلى الاسم الخاص بنظام الحلقة. وعلى سبيل المثال فإن أسماء البنات XIV و XV و XVI هي ١ ، ٢ — ثنائي كلوروبنزين ، و ١ ، ٣ — ثنائي كلوروبنزين ، و ١ ، ٤ — ثنائي كلوروبنزين على التوالي. ويطلق على الاستبدال في هذه الأوضاع الثلاثة في حلقة البنزين أحياناً اسم «أورتو» Ortho (إذا اتصلت الزمرتان بذرتي كربون متجاورتين) و «ميتا» meta (إذا اتصلت الزمرتان بذرتي كربون تفصل بينهما ذرة واحدة) و «بارا» para (إذا اتصلت الزمرتان بذرتي كربون متقابلتين).

وللميضاع locant بعض الشأن. فنظراً لأن جميع ذرات الكربون في حلقة البنزين متماثلة فإن تحديد أرقامها لا يجوز أن يكون عشوائياً كما في الشكل XVII. بل إن الميضاع يحدد في كل حالة على حدة بحيث ينتج عنه أقل مجموعة ممكنة من الأرقام. فالأشكال XVIII و XIX و XX مثلاً ، تمثل ثلاث طرق ممكنة لترقيم ذرات الكربون في حلقة المركب الموضح في الشكل. وتغطي هذه الأشكال بالنسبة لمواضع المجموعات البديلة الأرقام ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ١ ، ٤ ، ٥ — و ١ ، ٢ ، ٤ — على التوالي. ومن هذه المجموعات من الأرقام تمثل المجموعة ١ ، ٢ ، ٤ — المجموعة الدنيا ، وعلى ذلك فإن هذا المركب يسمى ١ ، ٢ ، ٤ — ثلاثي كلوروبنزين.



XVII



XVIII



XIX



XX

ومن الممكن أن تحمل ذرات أخرى غير ذرة الكربون وتسمى الذرات المغايرة heteroatoms ، محل واحدة أو أكثر من ذرات الكربون في حلقة البنزين ، ويسمى الناتج مركباً حلقياً متغايراً heterocycle. والذرة المغايرة ذات الشأن في كيمياء مضادات البزء هي ذرة النتروجين. وإذا حلت ذرة نتروجين واحدة محل ذرة كربون في حلقة البنزين كان الناتج هو البيريدين pyridine ، وهو أساس عدد من المركبات المضادة للبزء. وعندما يتم احتلال من هذا القليل فإن الوضع فيما يتعلق بذرات الحلقة يتغير فتغطي ذرة النتروجين الرقم ١ ، ولا يتغير هذا الرقم أبداً. ومع ذلك فإن البيريدين عبارة عن هجين رنيني ، وبالتالي يمكن

ترقيم ذرات الكربون في الحلقة إما في اتجاه حركة عقارب الساعة أو عكس هذا الاتجاه ، ويتحدد الاتجاه الذي يؤخذ به في أية حالة وفقاً لضرورة أن تكون أرقام الموضع أقل ما يمكن. فمثلاً إذا ارتبطت ذرة كلور بواحدة من ذرتي الكربون المجاورتين لذرة النتروجين في الحلقة فليس هناك فرق بين ما إذا كانت ذرة الكربون المعنية هي اليمنى أم اليسرى ، فالنتائج في كل حالة هو نفسه ويسمى ٢ — كلوروبيهيدرين.



بيدهيدرين



بيدهيدرين

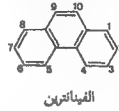
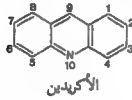
وإذا أدخلت ذرة نتروجين ثانية في حلقة البيهيدرين بدلاً من ذرة الكربون بعد التالية لذرة النتروجين الموجودة فإن الناتج يكون هو البيهيدرين pyrimidine. وطبقاً لقاعدة «أقل الأرقام الممكنة» فإن الذرتين المغائرتين في حلقة البيهيدرين تأخذان الرقمين ١ و ٣ ، ونتيجة لذلك فإن ترقيم الذرات في حلقة البيهيدرين يكون ثابتاً. كذلك فإن إحلال زمرتي الأمينو (NH_2) في الموضعين ٢ و ٤ من حلقة البيهيدرين يعطي ٢، ٤ — ثنائي أمينوبيهيدرين الذي يمثل أساس البيهيثامين pyrimethamine وغيره من مضادات البداء.

ومن الممكن أن ترتبط الحلقات بطريقة تكون فيها ذرتان من الكربون مشتركتين بين حلقتين أو أكثر. وتعرف هذه الطريقة بالتحام الحلقات ، ويسمى المركب الناتج بمتعدد الحلقات polycyclic. كذلك فإن التحام حلقة البنزين مع حلقة البيهيدرين بحيث تكون الذرتان رقم ٢ و ٣ في البيهيدرين مشتركتين بين كلتا الحلقتين ينتج عنه الكينولين quinoline. كما إن إحلال زمرة معقدة في الموضع رقم ٤ من الكينولين يعطي اثنين من قلوانيات alkaloids الكينا الهامة ، ويعطي الإحلال الإضافي عند الموضع رقم ٦ العضوتين الآخرين الهامين في هذه الزمرة من القلوانيات. والكينولين أيضاً هو الأساس بالنسبة لعدد من المركبات الاصطناعية المضادة للبداء. وإن إحلال زمرة من زمر الأمينو في الموضع رقم ٤ أو الموضع رقم ٨ في الكينولين يعطي ٤ — أمينوكينولين ، و ٨ — أمينوكينولين على التوالي ، وكل منهما يمثل الأساس بالنسبة لزمرة هامة من مضادات البداء.



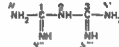
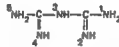
الكينولين

وينتج الأكريدين acridine عن التحام حلقتي بنزين مع حلقة بيهدين في المواضع ٢ ، ٣ ، ٥ ، ٦ في حلقة البيهدين (ولا بد من ملاحظة الاختلاف في ترقيم هذا التركيب). كما أن إحلال مجموعة أمينو عند الموضوع رقم ٩ في حلقة الأكريدين يعطي ٩ — أمينوأكريدين وهو الأساس بالنسبة لزمرة أخرى من مضادات البداء.



وينتج عن التحام ثلاث حلقات من البنزين مركب آخر عديد الحلقات هو الفينانترين phenanthrene ويعدّ الأساس بالنسبة لعدد من مضادات البداء.

وأخيرا توجد ثلاث مجموعات من مضادات البداء التي تعتمد في تركيبها على أسس لاحقة. وهذه المجموعات هي ثنائيات الفوانيد biguanides والسلفونات sulfones والسلفوناميدات sulfonamides. ويستخدم نظامان مختلفان لتحديد دلائل المكان على التركيب البنائي لثنائي الفوانيد كما هو مبين. ففي أحدهما تستخدم الأرقام فقط ، وفي الثاني



ثنائي الفوانيد

تستخدم الأرقام مع الحروف ($N^1 \dots$ الخ). وتحتوي السلفونات والسلفوناميدات على الزمر المبيّنة. وتحتوي جميع مضادات البداء من زمر ثنائيات الفوانيد والسلفونات والسلفوناميدات على مستبدلات حلقة تشتمل على حلقة البنزين.



السلفون



السلفوناميد

مناقشة بعض مضادات البداء

في المجموعات التالية وصف للأجوية المضادة للبداء الموجودة ، على أساس بنيتها الكيميائية ومفعولها البيولوجي.

- ١ — قلوانيات الكينا (مثل الكينين).
- ٢ — مركبات ٨ — أمينوكينولين (مثل اليهاكين والكينوسيد).
- ٣ — مركبات ٩ — أمينو أكريدين (مثل الميباكرين).
- ٤ — مركبات ٤ — أمينو كينولين (مثل الكلوروكين والأمودياكين).
- ٥ — مركبات ثنائي الفوانيد (مثل البروغوانيل والكلوروبروغوانيل).
- ٦ — مركبات ثنائي أمينوبيريدين (مثل البيريثامين والتريميتريم).
- ٧ — السلفونات والسلفوناميدات.
- ٨ — مركبات الكينولين ميتانول والفينانترين ميتانول.
- ٩ — الهضادات (المضادات الحيوية).
- ١٠ — مركبات أخرى.

قلوانييات الكينا

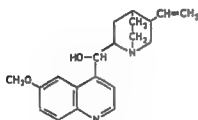
تحتوي قشور أشجار الكينا على مزيج لما يقرب من عشرة قلوانيات ، ولكن معظمها غير قابل للتبلور ، وهي تعرف مجتمعة بـ «الكوينويدين quinoidine» ، وهو مصطلح يطلق على ما يتبقى بعد فصل القلوانيات الأربعة الهامة وهي الكينين والكينيدين والسينكونونين والسينكونيدين. وللقلوانيين الأوليين فعالية ضد طفيليات بداء الانسان بدرجة أعلى منها بالنسبة لمصنوعات plasmodia الطيور ، ولذلك فلا بد من الحرص عند تفسير نتائج اختبارات التحري screening في نموذج واحد فقط من حيوانات التجارب.

وتعرف مزائج القلوانيات المستخلصة من قشور الكينا باسم طارد الحمى السنكونولي cinchona febrifuge والتوتاكينا. وقد اعتمدت منظمة الصحة التابعة لعصبة الأمم التوتاكينا في الثلاثينات من هذا القرن ، وكان له تركيب معياري بنسبة ١٥٪ من الكينين والقلوانييات البلورية الأخرى.

وللكينين وهو أهم مركبات هذه المجموعة — بنية كيميائية معقدة تتألف من حلقة كينولين (تحتل زمرة ميتوكسي عند الموضع ٦) ومن حلقة كينوكليدين quinuclidine معقدة ترتبط بها زمرة فاينيل vinyl ، وتصل الحلقتين زمرة متيلين مهندلة hydroxylated (مرتبطة بزمرة هيدروكسيل).

وأي تغير في البنية الكيميائية للكينين يؤدي إلى تغير في المفعول الدوائي للمركب.

الكينين



٦ — ميتوكسي ألفا

٥ — فاينيل — ٢ — كينوكليدينيل —

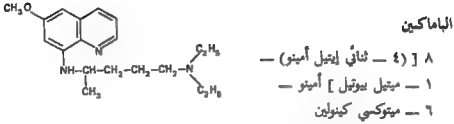
٤ — كينولين ميتانول

على الرغم من أن البنية الكيميائية الصحيحة للكينين قد سبق اقتراحها فعلا في عام ١٩٠٨ ، فإن اصطناع هذا المركب قد تم في عام ١٩٤٤ فقط على يد وودوارد و دورنغ. ومع ذلك فإن صعوبة الإصطناع جعلت هذه الطريقة غير قابلة للتنفيذ تجاريا. وقد أدت الحاجة إلى إمدادات الكينين الاصطناعي بضمن معقول بالكيميائيين إلى استكشاف طرق للاصطناع أقل تعقيدا ، وقد يكون هناك بعض الأمل في تحقيق هذا الهدف.

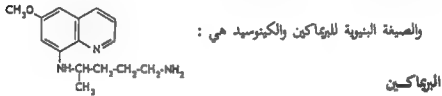
وقد تم تحضير مجموعة من الأملاح العضوية للكينين ، ولكنها لم تكن أشد فعالية من الكينين كما لم تكن مدة مفعولها أطول منه.

مركبات ٨ — أمينوكينولين

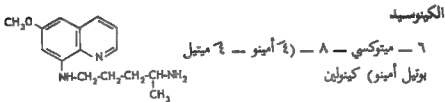
جرى البحث عن مضادات اصطناعية للجذاء لأول مرة في ألمانيا وذلك بمعرفة شولمان وزملائه ، وتحقق له النجاح لأول مرة في العشرينات من هذا القرن عندما استبدلت بإحدى زُمر الميثيل في زرقة الميثيلين ، السلسلة الجانبية لثنائي ألكيل أمينو ألكيل. وقد أدى إثبات وجود تأثير قوي لهذا المركب على بُرداء الطيور ، إلى اكتشاف الباماكين (البلازموكين).



وفي هذا المضاد الإصطناعي الأول للبرداء يرتبط ٦ - ميتوكسي كينولين مع السلسلة الجانبية القاعدية. ولم تنشر مطلقا الدراسات الأثانية الأصلية كاملة ، كما أن الاثرطاطات الأولية بين البنية الكيميائية والفعالية تعزى إلى دراسات فورنو في فرنسا ، وروهنسون في انكلترا ، وماجيدسون في روسيا. وعلى الرغم من أن مجموعة ٦ - ميتوكسي على نواة الكينولين ليست ضرورية للمفعول العالي فإن جميع مركبات ٨ - أمينوكينولين المفيدة سريريا *clinically* (الناماكين والروذوكين والبتاكن والايروبتاكن والبهاكين والكينوسيد) تحتوي على هذه المجموعة. وفي الوقت الحاضر ، يُستعمل البهاكين فقط على نطاق واسع كمبيد للبرديات *gametocytocidal* وكندواء مضاد للنكسات. ويختلف الكينوسيد الذي تمّ اصطناعه في الاتحاد السوفيتي عام ١٩٥٢ عن البهاكين فقط من حيث موضع جزيء الميثان في سلسلة الألكيل أمينو ، كما أن له خصائص علاجية وأثاراً جانبية شبيهة جداً بالبهاكين رغم أن منسبته *index* العلاجي الكيميائي أقل.



٦ - ميتوكسي - ٨ - (٤ - أمينو - ١ - ميثيل بيوتيل أمينو) كينولين



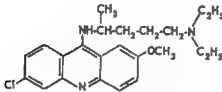
ومن الممكن أن يحدث كل من المركبين آثاراً جانبية ضارة مثل الألم الشرسوفي epigastric والهيموغلوبينية hemoglobinaemia ومن شأن ذلك ، بالإضافة إلى الحاجة إلى جرعات متكررة ، أن يحد من قيمتهما كدوائين وقائين أي كعاملين مُبيدّين للتوّابع sporontocidal. ومع ذلك فإن مركبات ٨ — أمينوكينولين تمثل مجالا خصبا لإنتاج أدوية جديدة.

وبعد فإن مزيجاً من اثنين من مركبات ٨ — أمينوكينولين وهما الباماكين (البريكين) والروديكين [٦ ميتوكسي — ٨ — (٣ — ثنائي إيثيل أمينو — ن-بروبيل أمينو) كينولين] ، وهو المعروف بـ ٧١٠ ف يستعمل بكثافة في فرنسا تحت اسم رودوبريكن Rhodopraequine.

مركبات ٩ — أمينو أكريدين

عندما تبين أن الباماكين لا يمثل بديلاً للكينين استمر البحث مرة أخرى. وقد نتج عن ادخال سلسلة ثنائي الكيل أمينو الكيل القاعدية على نواة الأكريدين اكتشاف المياكين (تيهين) على يد كيكوت وزملائه في عام ١٩٣٢. وبدلاً من حلقة الكينولين في الباماكين فإنهم استخدموا الأكريدين ، وهو ملون أصفر ، على أمل تقليل السمية وإطالة مفعول المركب الجديد ، الذي كان هو المركب الأفضل من بين ١٢٠٠٠ مركب تم اختبارها بمعرفة العلماء الألمان في الفترة الواقعة بين الحربين العالميتين.

وعلى الرغم من أن حلقة الكينولين في الباماكين قد تم تمهيدها لتكوّن الأكريدين ، فقد تبين أن السلسلة الجانبية «أمينو الكيل أمينو» في الباماكين ضرورية للفعالية. وهذه السلسلة تقع في المكان ٩ مقابل ذرة النتروجين كما في الكينين. وقد أعطى وجود مجموعة الميثوكسي وذرة الكلور لهذا المركب خصائص مطلوبة أخرى. ونظراً لأن ذرة الهيدروجين يمكن أن توجد في وضعين مختلفين في هذا الجزيء ، فإن للمياكين شكلين متزامرين isomeric يوجدان في حالة توازن دينامي.



المياكين

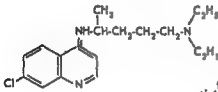
٢ — ميتوكسي — ٦ — كلورو — ٩ —
(٤- ثنائي إيثيل أمينو — ٦ — ميثيل بوبيل أمينو) أكريدين

وقد أنتج العديد من مشتقات الأكرديين الشبيهة (الأكروكين ، والأمينوأكريكين ، والأزأكرين) في المملكة المتحدة والاتحاد السوفيتي ، ولكن لم تثبت لها أفضلية على الميباكين. وخلال الحرب العالمية الثانية أصبح الميباكين هو البديل الرئيسي للكينين. وبينما كان الميباكين ذا قيمة لا يرقى إليها الشك خلال الأربعينات عندما كان الكينين غير متوافر ، فقد بطل استعماله اليوم ، واستبدلت به مركبات أخرى.

مركبات ٤ أمينو كينولين

كان وجود حلقة الكينولين في تركيب الكينين والميباكين ، وكذلك الخواص العلاجية المعروفة لمجموعة ٨ — أمينوكينولين مقدمة منطقية لإجراء مزيد من الدراسات على مضادات الجذء. وقد قام العلماء الألمان وخصوصاً شون هوفر بدراسة العديد من المركبات ، وكانت المركبات ذات السلسلة الجانبية القاعدية لثنائي ألكيل أمينو ألكيل مشجعة الى حد ما. وأخيراً تم اختيار اثنين منها وهما الكلوروكوين (الريزوكين) والستتوكين (السوتنوكين) لإجراء مزيد من الدراسات في شمال أفريقيا. وقد فضّل الألمان المركب الثاني على أساس أنه أقل سمية. وحدث أن وقعت إمدادات من هذا الدواء بالاضافة إلى بيانات عن البحوث الألمانية في أيدي القوات الأمريكية ، بفضل تعاون العالمين الفرنسيين ديكور وشنيدر. وكان من شأن ذلك أن شجع على إجراء المزيد من الدراسات في الولايات المتحدة الأمريكية ، حيث تم تقييم أثر هذه المركبات مع عدد آخر من مركبات ٤ — أمينوكينولين على بعض المتطوعين. وقد ثبت أن الكلوروكوين (أرألين) أكثر تلك المركبات فعالية ، وأقلها سمية.

والصيغة البنوية للكلوروكوين هي :



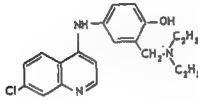
الكلوروكوين

٧ — كلورو — ٤ — (٦ — ثنائي إيثيل أمينو —

٦ — ميثيل بوتيل أمينو) كينولين

يحتوي الكلوروكوين على نفس سلسلة الألكيل الموجودة في الميباكين ، ولكنه يختلف عنه في أن به نواة الكينولين بدلا من نواة الأكرديين ، ولا توجد به زمرة الميتوكسي. وتحتوي كل أدوية هذه المجموعة المفيدة سريريا clinically على ذرة كلور في الموضع رقم ٧ ، ويبدو أن لهذا علاقة بفعولها النوعي كمضادات للمتصورات antiparasmodial.

أما في الصيغة البنوية للأمودياكسين ، وهو مركب آخر في هذه المجموعة ، فإن السلسلة الجانبية للألكيل أمينو قد حلت محلها مجموعة انيلينو . وبماثل طراز عمله المضاد للبداء طراز عمل الكلوروكين في هذا الصدد ، ولكن يبدو أن الأمودياكين أكثر فعالية بشكل هامشي من الكلوروكين ضد ذراري strains المتصورة المنجلية *plasmodium falciparum* المقاومة للكلوروكين . كذلك فإن طعم قاعدة الأمودياكين أقل مرارة من أملاحه ، ولهذا أهميته بالنسبة لوصفه للأطفال .



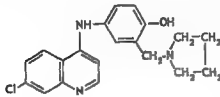
الأمودياكين

٧ — كلورو — ٤ — (٣) ثنائي إيثيل أمينوميتيل —
٤ — هيدروكسي أنيلينو) كينولين

وهناك أكثر من ٢٠٠ من مشتقات ٤ — أمينو كينولين بدرجات متفاوتة من الفعالية كمضادات للبداء . ومن بين هذه المشتقات وجد أن السونتوكين *sontoquine* أقل سمية من الكلوروكين ، ولكنه أيضا أقل فعالية منه ، كما أن للهيدروكسي كلوروكين سمية مزمنة ، ولكنها جعما ، بما في ذلك السيكلوكين ، تفضل الكلوروكين قليلا .

وقد أحدث بعض الكيميائيين الفرنسيين تغييرا في السلسلة الجانبية للكلوروكين ، فأنتجوا سلسلة ثنائي — كينوليل بيرازين بغرض تمديد مدة الفعالية المضادة للمتقسمات schizontocidal .

والأمهيدروكين ، وهو مضاهي الأمودياكين بإضافة حلقة البيروليدين ، فعال ضد المتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة عند تعاطيه عن طريق الفم أو بالحقن بالنسبة للإنسان . ويمكن أن يكون بديلا للأمودياكسين عند حقنه زرقاً بالعضل .



الأمهيدروكين

٧ — كلورو — ٤ — (٣) بيروليديل —
٤ — هيدروكسي أنيلينو) كينولين

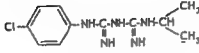
وفي الاتحاد السوفيتي أنتج أحد المركبات من مجموعة ٤ — أمينوبنزوكينولين ، وأجريت عليه تجارب سريرية clinical كانت نتائجها مشجعة. ويعرف هذا المركب بالاسم الجينيس دابيكين dabechin.

وقد أدى ظهور بعض ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين إلى إثارة الاهتمام بالمشتقات الجديدة التي تضاهي مركبات ٤ — أمينوكينولين ، وهناك بعض الدلائل على أن هذه المشتقات الجديدة فعالة ضد طفيليات البداء المقاومة للكلوروكين.

مركبات ثنائي الغوانين

اعتمدت البحوث التي أجريت على مضادات البداء الجديدة في بريطانيا خلال الحرب العالمية الثانية بواسطة كيد ودافي وروز (١٩٤٥) على ملاحظة ديازدي ليون أن للسلفوناميدات بعض الفعالية كمضادات للبداء. ونظرا لأن مشتقات السلفوناميد لبعض البيهيدينات تبلغ مستوى عاليا في الدم ، فقد ساد الاعتقاد أنه من الممكن ادخال هذه المركبات في بنيت كيميائية أخرى ، كما ساد الاعتقاد أن فعالية الميباكرين ترجع إلى منافسته للبروفلافين في بعض الجمل الإنزيمية enzyme systems في المتصورات plasmodia. وقد كانت خاصية الرنين (التحول من تشكيل الكتروني معين إلى تشكيل آخر بنفس التركيب الفراغي للجزيء) واضحة في كل من البيهيدينات والميباكرين. كذلك تم تحضير مشتقات للبيهيدين تحمل مجموعات ثنائي الكيل أمينو ألكيل أمينو (وهي مميزة للميباكرين والباماكين) ، ونتج عن ذلك سلسلة طويلة وهامة من التعديلات. كما جرى رصد مدى فعالية كل من هذه المركبات كمضادات للمتصورات. وتبين أخيرا أنه بينما تقدم حلقة البيهيدين وسيلة مناسبة لتقييم كل العلاقات المحتملة بين البنية الكيميائية والفعالية ، إلا أن النظام الحلقي ليس أساسيا. إن جزيء ثنائي الغوانين يقدم الصفات البنوية اللازمة لتحضير الأدوية الفعالة. وعند هذه النقطة أدخلت تغييرات في مجموعة الأثيل ومجموعة الألكيل الأنحوية. وقد ثبت فعالية المركبين ٤٤٣٠ و ٤٨٨٨ الذين ربط فيهما جزيء بنزين بمجموعة أيزو بروبيل أمينو $(-NH-CH \begin{smallmatrix} CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{smallmatrix})$ البسيطة بواسطة مجموعتين من الأميدين.

ووجد أن المركب ٤٨٨٨ أو البروهوانيل proguanil أقوى أثرا ضد المتصورات وهو المركب الذي ترتبط فيه سلسلة ثنائي الغوانين بحلقة كلوروفينيل ، ومجموعة ألكيل بسيطة (أيزوبروبيل) في كل طرف.

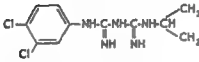


البروغوانيل

١ - (بارا - كلوروفينيل) - ٥ - أيزوبروبيل ثنائي الغوانيد

ثبت أن فعالية هذا المركب ١ - (باراكلوروفينيل) - ٥ - أيزوبروبيل ثنائي الغوانيد ، والمعروف باسم البروغوانيل أو الكلوروغوانيد (في الولايات المتحدة الأمريكية) تزيد على فعالية الكينين ضد برداء الطيور ، وأن له سمية ضعيفة في حيوانات المختبر. ويبدو أنه يهاجم الطفيلي بمرقلته للانقسام النووي لدورة الطفيلي داخل الكريات الحمر من خلال مفعوله المشبط للإنظيم المختزل لثنائي الهيدروفلوات.

والبروغوانيل من الأدوية العديدة المضادة للمتصورات في هذه السلسلة. كما أن المضاهي analogue الذي يحتوي على ثنائي الكلور في الموضعين ٣ و ٤ من حلقة البنزين هو الكلوروبروغوانيل الذي يعد أكثر فعالية من البروغوانيل. كما أن مضاهي البروغوانيل المحتوي على البروم شديد الفعالية ، ولكن الكلوروبروغوانيل على وجه الخصوص له مفعول أكثر استمراراً وذلك لأن معدل إفراغه أقل. وتم تحضير عدد آخر من المركبات (من بينها التتروغوانيل ، الذي له علاقة بغوانيل اليوريا) وهي فعالة ولكنها لا تُفضل البروغوانيل.

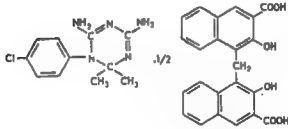


الكلوروبروغوانيل

١ - (٣ ، ٤ - ثنائي الكلوروفينيل) - ٥ - أيزوبروبيل ثنائي الغوانيد

يحدث البروغوانيل أثره المضاد للمتصورات plasmodia بطريقة غير مباشرة من خلال أحد المستقبلات metabolites في أنسجة الكوي host (٢ ، ٤ - ثنائي أمينو - ١ - باراكلوروفينيل - ١ ، ٦ - ثنائي هندرو - ٦ ، ٦ ثنائي ميثيل - ١ ، ٣ ، ٥ تريازين). وفي الإنسان يتم إفراغ ٦٠٪ من المركب الأصلي في البول ، و ٣٠٪ من الدواء على شكل تريازين. وهم أيضا استقلاب الكلوروبروغوانيل إلى تريازين.

ومستقلب البروغوانيل الفعال بيولوجياً هو السيكلوغوانيل ، وهو قريب الشبه من حيث البنية بالبيهيبتامين. وقد قام طومسون وزملاؤه (١٩٦٥) بدراسة قيمة السيكلوغوانيل ، وتوصلوا إلى اعداد مستحضر طويل المفعول يحقن ويتكون من ملح المركب الأصلي مع حمض البامبيك (امبونات) embonate. ويرجع المفعول الممتد لهذا المركب المستخزن repository إلى انتشار الجزء الفعال منه (السيكلوغوانيل) من مستودع عند موضع الحقن وتبين أن ما يصل إلى ٥٠٪ من الدواء المحقن يبقى لمدة أسبوعين ، كما تبقى كميات قليلة منه لمدة شهر. ومع ذلك يتوقف امتصاص الدواء على حجم الجسيمات particle size في المستحضر ، وكذلك على درجة التفاعل الموضعي معه.



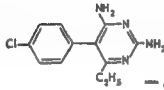
إمبونات السيكلوغوانيل

- ٤ ، ٦ — ثنائي أمينو — ١ — (باراكلوروفينيل) —
 ١ ، ٢ — ثنائي هيدرو — ٢ ، ٢ — ثنائي ميثيل — م —
 تهازن مع ٤ ، ٦ — ميثيلين —
 ثنائي (٣ — هيدروكسي — ٢ — حمض النافثيك)
 (نسبة ١:٢)

مركبات ثنائي أمينو البيهيدين

في أوائل الأربعينات من هذا القرن ، وفي بداية الدراسات المكثفة التي أجريت على المعالجة الكيميائية في الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة ، بدأ إنتاج المركبات الإصطناعية إقنداءً بمركب السلفاميتازين ، وهو أحد مشتقات البيهيدين وله بعض الفعالية المضادة للجاء. وقد وجد أن بعض المركبات الهجينة hybrida المؤلفة من هذه البنية أو من بنيات مماثلة ، مع السلسلة الجانبية لثنائي أمينو ألكيل أمينو ، لها مفعول واضح في التجارب التي استخدمت فيها المتصورات plasmodia الطيفية. واكتشف هيتشنغ (١٩٥٢) وزملاؤه في الولايات المتحدة الأمريكية زمرة إضافية من البيهيدينات الفعالة ، وثبت أن لها تأثيراً واضحاً

على حمض الفوليك (حمض ثيول الغلوتاميك) في مزارع جرثومة اللبن الجينية *Lactobacillus casei* وقد أدت العلاقة البنوية الوثيقة بين ٢ ، ٤ — ثنائي أمينو — باراكلوروفينوكسي بيروميدين وثالثيات الغواندين في شكلها الحلقي الفعال بيولوجيا إلى إنتاج العديد من المركبات من هذا النوع ، وكانت المركبات التي تحتوي على مجموعة ٥ — فينيل أكثرها فعالية. كذلك فإن إحلال مجموعة ألكيل في الموضع ٦ من جزئي البيروميدين زاد أيضا من فعالية المركب. أما مشتقات ٥ — باراكلوروفينيل فقد تم الحصول على درجة مرتفعة من الفعالية المضادة للمتصورات في التجارب على الحيوانات وذلك من المركب المحتوي على مجموعة الايثيل في الموضع ٦ ، وأعطى هذا المركب الاسم النوعي *بيروميتامين* pyrimethamine. وثمة مضاهاة بنوية بين البيروميتامين ومستقلب البروغوانيل الفعال . ويرجع مفعولهما المضاد للمتصورات إلى تثبيط الإنزيم المختزل لثنائي الهيدروفولات. ويحتاج الطفيلي لهذا الإنزيم بصفة أساسية في تخليق الفولات ، وهي عملية لازمة في المراحل الأولى من تكوين الحموض النووية. وثبت أن فعالية البيروميتامين أشد من فعالية البروغوانيل بعدة مرات عند مقارنتهما وزناً بوزن.



البيروميتامين

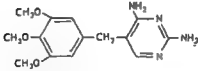
٢ ، ٤ — ثنائي أمينو — ٥ — بارا — كلوروفينيل —

٦ — إيثيل بيروميدين

إن أساس الفعالية الانتقائية للبيروميتامين هو اختلاف درجة ارتباطه بالإنزيم المختزل لثنائي الهيدروفولات في أنواع المتصورات المختلفة ، والأشباه *hosts* الفقارية وحساسية الإنقسام النووي الشديدة لهذا المفعول في طفيلي البداء ، وذلك عند تطور المتقسمات *schizonts* في الكريات الحمر وأنسجة الكبد. يهدد البيروميتامين والبروغوانيل دواين يكبحان نمو المتصورات ولا يبيدانهما ، ويحرك لطرق الدفاع الطبيعية بالجسم أمر طرح الطفيلي الذي يكبح نموه.

لقد كان التوصل إلى البيروميتامين خطوة هامة في اصطناع المركبات العضوية استرشادا بالاعتبارات الكيميائية الحيوية (كما أكد بعض المؤلفين) وكان ذلك أقرب إلى هدف إرليخ الخيالي من أي من مضادات البداء الأخرى. وتم تحضير العديد من أملاح البيروميتامين غير الذوابة *insoluble* بهدف الحصول على مفعول مديد. وأدت التعديلات الكيميائية الإضافية للمركب ، ٢ ، ٤ — ثنائي أمينو ٥ — بنزول بيروميدين إلى إنتاج مشتق ٣ ، ٤ ،

٥ — ثلاثي ميتوكسي البنزيل الذي يعرف بثلاثي الميثوبريم trimethoprim الذي له قدرة كبيرة على تثبيط الإنزيم المختزل لثنائي الهيدروفلوات في الجراثيم bacteria ، وقدر محدود من القدرة على الاتحاد بالإنزيم الموجود في الثدييات.



ثلاثي الميثوبريم

٢ ، ٤ — ثنائي أمينو — ٥ — (٦ ، ٧ ، ٨) — ثلاثي ميتوكسي بنزيل) بيبيديسين.

لثلاثي الميثوبريم بمفرده بعض الفعالية ضد أنواع وذراري معينة من المتصورات البشرية ، ولكنه أقل فعالية من البيبيديسين. ويبدو أن عوامل في النوى تؤدي دورا في فعالية التوليفات combinations المختلفة لهذا المركب مع مضادات البرداء الأخرى.

السلفونات والسلفوناميدات

أدى اكتشاف مفعول السلفانيلاميد كمضاد للجراثيم في الثلاثينات من هذا القرن ، والنجاح الهائل للسلفوناميدات الى اصطناع وتجربة عدد هائل جدا من المركبات ذات الصلة. والبنية الكيميائية للسلفانيلاميد هي :



ويمكن اشتقاق نوعين من المركبات عن طريق استبدال المجموعة الأمينية (SO₂NH₂) أو مجموعة الأمينو (NH₂). وتنتمي معظم السلفوناميدات الفعالة إلى النمط الأول حيث يستبدل بالمجموعة الأمينية مجموعة متغايرة الحلقة heterocyclic عادة. وتشمل المركبات الأخرى هذه السلسلة السلفادازين ، والسلفاديميد ، والسلفانيزول. وقد تم إنتاج مركبات أخرى من هذا النوع ترتبط بقوة مع بروتينات البلازما ، ويتم إفراجها ببطء شديد ، وهذه المركبات هي السلفاميتوكسي بيهنازين ، والسلفالين ، والسلفاديميتوكسين ، والسلفادكسين.

أما مركبات النقط الثاني التي تُقَتَّع فيها مجموعة الأمينو فيجب تفعيلها (تنشيطها) في الجسم بإزالة مجموعة الاستبدال ، نظرا لأن مجموعة الأمينو الحرة أساسية بالنسبة للفعالية المضادة للجراثيم. وتنشطر هذه المركبات في الأمعاء وتنطلق منها المادة الفعالة ببطء.

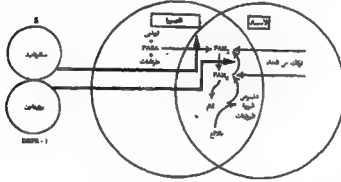
وقد سُجِّلَ مفعول السلفوناميدات كمضادات للمتصورات في عام ١٩٣٧ ، واستخدم العديد من مشتقاتها بدرجات نجاح متفاوتة ضد برداء الإنسان ، كما اختبرت ضد برداء الطيور والقوارض والقروء. ويرجع صرف النظر عن هذه المركبات إلى السرعة البطيئة ، وقصر مدة الفعالية ، والحاجة إلى جرعات كبيرة قد تكون سامة ، وذلك مع توافر مركبات أخرى يعتمد عليها بدرجة أكبر. لكن الاهتمام بالسلفونات والسلفوناميدات عاد من جديد في الستينات من هذا القرن بعد ظهور مقاومة المتصورة المنجلية *Plasmodium falciparum* لمركبات ٤ - أمينو كينولين.

وكانت هناك تقارير أفادت بكبت البرداء في مجنومين كانوا يعالجون بالدايسون (ثنائي أمينو ثنائي فينيل سلفون) ، وقد اتفق ذلك مع النتائج التي أكدت شدة فعالية هذا المركب ضد برداء القوارض في المختبر. وأكدت الدراسات السريرية clinical الأولى فعالية الدايسون ضد إصابات المتصورة المنجلية بالرغم من بقاء هذه الفعالية. وبعد نجاح استخدام الدايسون كدواء إضافي للوقاية من البرداء بين أفراد القوات المسلحة في جنوب شرق آسيا ، تم إنتاج العديد من مشتقات هذا المركب بهدف خفض سرعة استقلابه وإفراغه من الجسم.

إن القبول الأوسع نطاقا لتوليفات combinations السلفوناميدات مع مضادات الفولات لا يرجع فقط إلى نجاح استخدامها في مختلف حالات العدوى الجرثومية ، بل كذلك إلى تفهم طبيعة المفعول الناتج عن ذلك. وفي الأربعينات من هذا القرن كان من المفترض أن السلفوناميدات تتنافس مع حمض بارا أمينوبنزويك المشابه لها في التركيب ، وذلك على نفس الأنظيم الجرثومي. ويدخل حمض بارا أمينو بنزويك في تركيب تيم إنظيم coenzyme حمض الفوليك. وقد تبين تثبيط اصطناع حمض الفوليك بالسلفوناميدات ، وكان الإنظيم المعرقل هو الإنظيم المنشأ لرباعي هيدرو حمض التيميك . فالجراثيم والمتصورات تُنشأ من الطلائع (التي تعترضها السلفوناميدات) رباعي الهيدروفولات الذي تستخدمه كل الخلايا كعامل مساعد في تكوين طلائع اليورينات اللازمة لإنشاء الحموض النووية. وفي هذه الأحداث تم أكسدة رباعي هيدروفولات إلى ثنائي هيدروفولات ويجب استعادته بالاختزال. وبم ذلك بفعل الإنظيم المختزل لثنائي هيدروفولات. ويختبر تثبيط هذا الإنظيم خاصية عامة لمركبات ٢ ، ٤ - ثنائي أمينو

بمعنيين. وهذه المركبات درجة انتقاء عالية نظراً لأن الكميات المطلوبة للتأثير على استقلاب طفيليات الجذاء (أو أي كائنات مجهرية أخرى) أقل بآلاف المرات من الكمية التي تؤثر على إنظيمات الثدييات.. ويؤثر المركبان الفعالان معاً بالتتابع على نفس السبيل الاستقلابي (الأضي) في طفيلي الجذاء ، وهذا المفعول التآزري أكبر كثيراً من المفعول الإضافي additive للدواءين (كما يدل على حدوث تعزز من أحدهما للآخر). ويوضح الشكل ٥ الفرق بين استقلاب حمض الفوليك في الإنسان والطفيلي ، ويبين النقاط التي يعمل عندها كل من السلفوناميدات ومضادات حمض الفوليك مثل البيهيتامين أو ثلاثي الميتربريم^(٣)

الشكل ٥ — غطط يمثل المفعول التآزري للسلفوناميدات ومثبطات الانظيم لثلاثي مديروفلات على طفيليات الجذاء^(١)



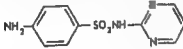
PABA = حمض بارأ أمين بنزيك ، FAH_2 = ثلاثي مديروفلات

FAH4 = رباعي مديروفلات

DHFR = الإنظيم المختزل لثلاثي مديروفلات.

(١) مقتبس بصرف من :

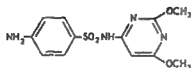
Hitchings, G.H. (1978) In : Wood, C., ed., Tropical medicine : from romance to reality, London, Academic Press; New York, Grune and Stratton.



سلفادايانين

٣ — ٢ — بيهيدنيل سلفاتريلاميد

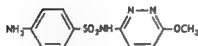
(٣) ظهرت استجابة مبدئية طيبة للأحلام الأولى بأن يكون الاسم الخاص generic لمزيجات combinations السلالات أو السلفوناميدات مع المركبات المضادة لثلاثي مديروفلات (مثل البيهيتامين أو ثلاثي الميتربريم) هو السلفوناميدات (أو السلفادايانين) ومن المحتمل أن يصبح أكثر شيوعاً.



سلفاديازين

١ - (٦٢٣) - ثنائي ميتوكسي -

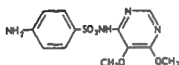
٤ - بيوتيدينيل -



سلفاميرازين

١ - (٦) - ميتوكسي - ٣ -

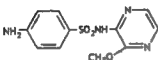
بيوتانيد - سلفانيلاميد



سلفاديميثوكسين

١ - (٥، ٦) - ثنائي ميتوكسي - ٤ -

بيوتيدينيل - سلفانيلاميد



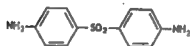
سلفالين

١ - (٣) - ميتوكسي - ٢ - بيوتانيد -

سلفانيلاميد

والسلفوناميدات ذات الشأن الرئيسي في معالجة الجذام هي تلك المركبات ذات المفعول الطويل الأجل والتي يبلغ عمرها النصف في الدم ما بين ٦٠ و ٢٠٠ ساعة مثل السلفاديازين ، والسلفاديميثوكسين ، والسلفاميرازين ، والسلفادكسين ، والسلفالين . وترجع أهمية هذه الأدوية إلى عدم الحاجة إلى تعاطيها على فترات متقاربة .

ومثل سلسلة السلفونات المركب ٤ ، ٤ - ثنائي أمين ثنائي فينيل سلفون (الدايسون ، DDS) ، وصيغته البنوية كما يلي :



الدايسون

٤ ، ٤ - ثنائي أمين ثنائي فينيل سلفون

وقد شهدت الآونة الأخيرة العديد من مشتقات الدايسون ، ولكن لا يوجد دليل على أنها أفضل كثيرا من المركب الأصلي . ومن بين تلك المركبات أظهر كل من ثنائي فورميل الدايسون (ثنائي فورميل ثنائي أمين ثنائي فينيل سلفون ، DFD) وزرق الأميدابسون (ثنائي استيل

أمينو ثنائي فينيل سلفون ، DADDS) بعض الفائدة المرجوة ، ذلك لأنّ لها بعض المفعول المديد.

ويختلف امتصاص وتوزّع وإفراغ السلفوناميدات والسلفونات اختلافاً كبيراً تبعاً للبنية الكيميائية لكل مركب ودرجة ذوبانه. وتقتصر معظم السلفوناميدات بعد تعاطيها عن طريق الفم بسرعة نسبية. ويصل تركيزها في الدم إلى الذروة خلال ٤ — ٥ ساعات. والعامل الأساسي في توزيعها داخل الجسم بعد ذلك هو درجة ارتباطها ببروتينات البلازما (كالسلفوناميدات المديدة المفعول مثل السلفادكسين أو السلفالين). ويتم إفراغ أدوية التثقل بثلاث طرق : جزء عن طريق الأستلة في الكبد ، وجزء عن طريق الأكسدة في الجسم ، وجزء يتم إفراغه كما هو بدون تغيير ويتم عملية الإفراغ بصفة رئيسية عن طريق الكليتين. ويستغرق إفراغ جرعة وحيدة من المركبات المديدة المفعول أكثر من ٧٢ ساعة. وبين ذلك خطورة الآثار المؤذية التي تنتج عن إعطاء هذه المركبات بجرعات كبيرة أو تكرارها أكثر من اللازم.

وقد ينتج نتائج المعالجة التجريبية لجذاء الإنسان المنقولة إلى القرد البرمي owl monkey أن استخدام توليفة من أحد السلفوناميدات كالسلفاديازين مع البيهيتامين يضاعف من مفعول البيهيتامين بمقدار ٣٢ ضعفاً ، ومن مفعول السلفاديازين بمقدار ٥٠ — ١٠٠ ضعف عندما تكون الإصابة بذرية strain غير مقاومة لأيّ من الدوائين. وعلى النقيض من هذه النتيجة ، كان مفعول نفس التوليفة على الذراري المقاومة للبيهيتامين غنياً للآمال في الغالب. ومن المرجح أن يحدث هذا في حالات برداء المتصورة المنجلية *falciparum* في الإنسان عندما تقاوم الذرية الحاججة infecting بشدة الأدوية المضادة للفلوات. ويتفق ذلك مع ضالة مفعول السلفوناميدات والسلفونات المبيد للمتقسمات schizontocidal ضد المتصورة المنجلية إذا استخدمت بمفردها.

وتستخدم حالياً على نطاق واسع توليفة combination السلفوناميدات المديدة المفعول مع المركبات المضادة للفلوات مثل البيهيتامين لعلاج برداء المتصورات المقاومة للمركبات ٤ — أمينوكينولين. وتوجد تفاصيل تعاطي هذه التوليفات الدوائية في الفصلين السادس والسابع.

سائر المركبات بما فيها الصادات (للضادات الحيوية)

لقد تم إنتاج عدد كبير من المركبات ، ودراسة مدى فعاليتها كمضادات للمتصورات.

وتشمل هذه المركبات الفينيفوجين ، المستخلص من مسحوق جنور نبات دافع الحمى *Dichroa febrifuga* ومركب ٥ - كلورو الزيم racemic المشتق منه ، والعديد من مشتقات الغوانيد ، والتبيدين ، والكينازولين ، والترانزين ، والتافتوكينون ، وأميدين اليوريا ، والبيدين ، والبيروكاتيكول ، والمواد العضوية الفلزية (مثل مشتقات الزرنيخ والزرنيخات) والصادات (المضادات الحيوية) ومضادات المستقبلات antiinemetabolites (مثل الأكتينوميسين والسيكلولويسين والميتوميسين ، الخ). ولكن القليل من هذه المركبات استمر اختياره على بُرداء الحيوان ، والقليل جداً منها تم استخدامها في الإنسان. ومع ذلك فلقد كان هناك عدد من مضادات البداء الجديدة والتي تبشر بنتائج طبية من نتائج الدراسات المختلفة ، وعلى الأخص البرنامج العلمي الهائل الذي تم إجراؤه خلال العقد السابق بواسطة إدارة البحث والتطوير بالجيش الأمريكي. وسوف تذكر في الفصل الرابع تفاصيل هذا التطور الجديد في المعالجة الكيميائية.

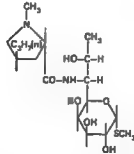
ولما يلي سوف نناقش باختصار الوضع الراهن فيما يتعلق باستعمال الصادات antibiotics في علاج البُرداء (الملاريا).

الصادات (المضادات الحيوية) : منذ اكتشاف فليمنغ للبنسلين عام ١٩٢٨ واستخلاصه في شكل بلورات بواسطة تشان وفوري (نشرت هذه النتائج عام ١٩٤١) ، تم استخلاص عدة مئات من الصادات antibiotics وتنقيتها وتصنيفها. ومن بين تلك الصادات تشمل مشتقات التتراسيكلين مجموعة متشابهة في تركيبها بدرجة كبيرة. وقد تم الحصول على أول صادة في هذه المجموعة من جرثوم المتسلسلة المذهبة *streptomyces aureofaciens* ومازالت مجموعة التتراسيكلين في تزايد مستمر بعد مرور ٢٠ عاماً.

إن تصنيف الصادات معقد ومثير للجدل ، كما أن طريقة عملها نوعية جداً. وهناك ثلاث طرق محتملة وهي : تثبيط انشاء جدار خلية الجرثوم ، وزيادة نفوذية الأغشية الهيرلثة (السيتوبلازمية) ، وإعاقة إنشاء البروتين أو الحموض النووية داخل الخلايا. وهناك علاقة ما بين طريقة عمل الصادات ومجال فعاليتها بوجه عام.

وقد سبق أن قام كوتني وغرينبرغ في عام ١٩٥٢ بتحديد قائمة تشمل ٣١ صادة ، من بينها زمرة التتراسيكلين ، والكلورامفينيكول ، والفايوتوكسين ، والفوميفاسين ، والتروتريسين ، وغير ذلك ، ممّا له بعض الفعالية المضادة للتصوّرات antiparasmodial. وللصادتين الأتّيين في هذه القائمة فعالية علاجية بطيئة ضد بُرداء الإنسان ، وفعالية وقائية سببية جزئية

ضد بداء الطيور. وقد تم أيضا اختبار كل من البروديجيوسين prodigiosin والريفامبيسين rifampicin.



اللينكوميسين : وهو صادة antibiotic تم استخلاصها من متسلسلة streptomyces بالترية ، ولا يشبه أيا من المركبات الرئيسية في هذه المجموعة. وقد تم تحضير عدد من مشتقاته ، ومن بينها الكلينداميسين ، وهي تستخدم على نطاق واسع لعلاج مختلف الأمراض الجرثومية. وطبقا لإجماع الملاحظين المتمرسين وذوي الخبرة بصفة عامة ، تتميز مجموعتا التتراسيكلين واللينكوميسين فقط من بين الصادقات ، ذات فعالية واضحة كمضادات للمتصورات. وقد كان الاهتمام بالمركبات التي هي من مجموعة اللينكوميسين راجعا إلى فعاليتها ضد الإصابات بملاري المتصورات البغية P. berghei المقاومة لكل من الكلوروكين والدايسون. وأظهرت دراسات أخرى أجريت على إصابات محدثة في قرود الهمس rhesus بالدم أو بالحيوانات البغية sporozoites بالمتصورة الميمونية P. cynomolgi أن للكلينداميسين فعالية واضحة ضد التقسّمات schizonts الباكّة والآجلة في الأنسجة. ويؤدي ذلك إلى الوقاية أو العلاج الجذري في نسبة كبيرة من الحيوانات المصابة. وهذا المركب بالإضافة إلى مشتق آخر من اللينكوميسين يحتوي على ذرة الكلور كانا قادين على شفاء الإصابات المحدثة بالأتاريف trophozoites باستخدام جرعات يمكن احتياها جيدا. وكان كلا المركبين فعالا بدرجة متساوية ضد الملاريا الحساسة للبيكيتامين. وبعض المركبات الجديدة فعالة ضد الإصابات بملاري المتصورة المنجلية الشديدة المقاومة في القرود البومة.

وعلى الرغم من أن مجموعة التتراسيكلين فعالية ضد العديد من أنواع الجراثيم ، والمفطورات mycoplasmas والريكتسيات ، والمتدثرات chlamydiae فإن هناك عددا متزايدا من هذه الكائنات المجهرية يكتسب مقاومة لها.

وقد ثبت أن زمرة التراسيكلين ، مضافا إليها الكينين عادةً ، لها تأثير كابح لبرداء الانسان. وأن لها قيمة كدواء إضافي للعلاج الجفري من عدوى المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين. كما استخدمت الصادة المسماة كلينداميسين ، بمفردها أو في توليفة مع الكينين ، لعلاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين في تايلاند. وكانت النتائج حسنة بدرجة معقولة ولكن مع حدوث تأثيرات مؤذية بالنسبة للقناة المعوية. ويعتقد أن هذا الدواء من أقوى المركبات المضادة للمتصورات antiplasmodial بين الصادات ، ولكن دوره محدود كمضاد للبرداء نظراً لسميته.

الاعتبارات الدوائية العامة

كقاعدة عامة ، يعتمد المفعول العلاجي الكيميائي لدواء ما على وجود تركيز كافٍ منه في السوائل التي تدور في الأنسجة ، وكذلك على حساسية الكائن المجهري المستهدف. ويعتمد تركيز الدواء عند وصوله إلى الكائن الحي الذي يؤثر عليه ، على امتصاص هذا الدواء ، وتوزيعه ، والتخلص منه.

وقد يتعين أن يجتاز الدواء عدداً من الأغشية الخلوية المتتالية حتى يتمكن من الوصول إلى موضع تأثيره داخل الجسم. وتحيط بالمعدة والأمعاء وتبنيات tubules الكلّ وتبنيات sinosoids الكبد والمخ ، طبقات من الخلايا تنظم دخول المواد إلى هذه الأعضاء. وتتكون الأغشية الخلوية أساساً من طبقة مزدوجة من جزيئات دهنية موجهة ما بين طبقتين عديدتي الببتيد polypeptides. وتخترق الأدوية والمواد الغدائية هذه الأغشية بأساليب نقل مختلفة مثل الانتشار diffusion خلال الوسط الدهني ، والرشخ خلال المسام pores والنقل الفاعل active transfer بواسطة حَمَلَة مُتَأَيَة ionized carriers.

ويعتمد الانتصاص من المعدة والأمعاء على أدائهما لوظيفتهما ، وهو يتأثر بعوامل مثل الحمى. ويتغير معدل الانتصاص عند الحقن بحسب نوع الدواء ، وذوبانه ، والخواص الطبيعية للمستحضر. ولا يرتبط توزيع الدواء داخل الجسم بنوع المركب فقط بل أيضاً بالوظائف النوعية للأعضاء الداخلية. ويرتبط كثير من الأدوية ببروتينات المصورة (البلازما) ولاسيما الجزء الألبوميني وهذا الارتباط عكوس reversible . ويوجد توازن دينامي بين الجزء المرتبط وغير المرتبط من الدواء. ويمكن النظر إلى الدواء المرتبط كمستودع احترازي ، نظراً لأن الجزء الطليق فقط هو الفعّال. ولذلك أهمية عملية عظيمة في استخدام بعض السلفوناميدات.

ومن الواضح أن الهدف في العلاج الفعال لنوبة الدواء الحادة هو التوصل إلى تركيز للدواء في الدم يكفي للتأثير على الطفيلي داخل الكريات الحمر. ويحتمل أن يكون تركيز الدواء في هذه الكريات أعلى بكثير منه في المصورة (البلازما).

ويتخلص الجسم من الدواء بطريقتين : إذ تُفرغ بعض الأدوية إما بدون تغيّر ، وإما وهو الأغلب — بعد استقلابها metabolism ، أما البعض الآخر فلا يطرأ عليه تغيير وهم تثبيته من قبل أنسجة معينة. وبينما يعتبر الكبد أهم أعضاء الجسم بالنسبة لاستقلاب الأدوية ، فإن أهم أعضاء الإفراغ هي الكل. ويمكن أن تؤدي التفريجات الكيميائية الحيوية التي تتعرض لها الأدوية داخل الجسم إلى زيادة مفعولها أو إبطاله. وهم إبطال مفعول الأدوية من خلال عمليات الأكسدة والاختزال (الإرجاع) والحلمهة hydrolysis . ولسرعة إبطال المفعول تأثير كبير على طول مدة تأثير الدواء. ويمكن إبطال مفعول الأدوية عن طريق تفاعلات الاقتران conjugation وهي أحداث استقلابية يؤدي ثلاثي فوسفات الأدينوزين وحض الفلوكورونيك والأستلة ... إلخ أدواراً فيها. ويمكن أيضاً أن تتحول الأدوية إلى مركبات فعالة. فمثلاً يتأكسد اليرغوانيل ويتحول إلى مستقلب فعال ضد الدواء. وهم استقلاب الكثير من الأدوية بواسطة إنظيمات موجودة في الجسيمات الصغيرة microsomes داخل خلايا الكبد. وتختلف مدة افراغ الأدوية اختلافاً هائلاً يتراوح بين أقل من ساعة وأكثر من أسبوع بكثير. وهم افراغ معظم الأدوية بنمط أسّي exponential بحيث إنه عندما تعطى جرعة واحدة من دواء ما ، فإن الكمية التي يتم إفراغها في وحدة زمنية تمثل نسبة ثابتة من الكمية المتبقية. ويدل هذا ضمناً على أنه من المستحيل عملياً إحداث مفعول طويل الأمد باعطاء جرعة كبيرة من دواء يفقده الجسم بسرعة. ويمكن إطالة مفعول مثل هذه المركبات إما بتأخير امتصاصها ، أو بزيادة معدل تعاطي جرعاتها (مثلاً يحدث في علاج البرّداء الحادة بالكينين عندما يعطى الدواء كل ٦ — ٨ ساعات). وتتراكم الدواء عندما يزيد معدل المأخوذ منه على معدل تخلص الجسم منه. فإذا أعطي دواء يتخلص الجسم منه بنمط أسّي على فترات منتظمة ، وكان الجسم يتخلص من جزء ثابت من الدواء الموجود في الجسم بين هذه الفترات ، فإنه يمكن حساب مدى تراكم الدواء بسهولة. ولبعض الأدوية قدرة استثنائية على التراكم يبطئ في بعض الأنسجة ، مثل الكلوروكين الذي يؤدي تركيزه في العين إلى ضرر بالشبكية ، ويمكن أن يحدث آثاراً ثانوية في أنسجة أخرى كالجلد (انظر الصفحة ٩٢).

وتفسر التفريجات الواسعة التي تحدث في مصر الأدوية في جسم الانسان التفاوت الشديد فيم عدل تعاطي الأدوية. فمن الضروري بالنسبة لمعظم الأدوية ذات المفعول العلاجي الملحوظ

أن يصل التركيز في الدم إلى مستوى فعال بأسرع ما يمكن ، وأن يتم الإبقاء على هذا التركيز وقتاً كافياً. ويتحقق هذا مجبداً «جرعة التحميل *loading dose*» الأولية التي تتلوها جرعات محفظة أقل. وغالباً ما يكون الحقن في الوريد هو الطريقة الوحيدة المتاحة للحصول على المفعول السريع والمركز. وعند إحلاجة إلى مفعول ثابت وأطول أمداً يعتبر الحقن في العضل طريقة ملائمة ، شريطة أن يحتمل الدواء جيداً في موضع الحقن. أما إذا رُغب في تركيز موحد من الدواء في سوائل الجسم فما زال التعاطي عن طريق الفم هو الطريقة المفضلة ، وذلك بالرغم من تأثيره بالتوافر البيولوجي للمركب الفعال تبعاً لتركيبته الصيدلانية. وهكذا مثلاً يمكن لأقراص الكينين المثلثة بقشرة سكرية ، بهدف تلافي مرارة الدواء ، أن تتصلب بعد مدة من تخزينها ، ويؤدي ذلك إلى امتصاصها الجزئي فقط في الجهاز الهضمي. وهناك حالات مماثلة لمستحضرات علاج الأطفال ضد اليرقان (الملايا).

وتعد معرفة المعدلات التي يتم بها استقلاب *metabolism* الأدوية ، والعوامل التي تؤثر على هذه العملية ، ذات أهمية سريرية *clinical* كبرى. ويعرف العمر النصفى *half-life* للدواء بالوقت اللازم لانخفاض تركيزه في المصورة (البلازما) بمقدار ٥٠٪. ويحدد هذا مدة مفعول الدواء والتألي المدة المثل بين الجرعات. وترتبط استجابة الكثير من الأدوية ارتباطاً وثيقاً بتركيزها في الدم. ويمكن الحدّ بدرجة كبيرة من التغيرات الفردية المحسوبة في الاستجابة لجرعة معينة من الدواء إذا ما حددت الجرعة بالنسبة لكل شخص على حدة.

ويتأثر استقلاب الأدوية بعدة عوامل تتضمن التكوين الخلقي ، والسن ، والحالة التغذوية ، والعلاج السابق أو المتزامن بأدوية أخرى ، وكذلك الحالات المرضية مثل إدمان الكحول ، ومرض الغدة الدرقية ، وأمراض الكبد ، وقصور القلب.

التعبير عن الجرعات ووصف الأدوية للأطفال

يتم تحديد جرعات الأدوية المضادة لليرقان بأجزاء الغرام (غ) أو المليغرامات (مغ) وكذلك أيضاً يتم تحديد محتوى الأقراص والأشكال الصيدلانية الأخرى مثل المستحضرات المزروقة (المُحقَن). وجميع الأدوية المضادة لليرقان المستخدمة بصفة عامة عبارة عن قواعد عضوية تكون أملاحاً مع الحموض المختلفة. وباستثناء بعض المركبات (البيريتامين والأودياكين) ، تستخدم مضادات اليرقان على شكل أملاح ، لأن ذلك يعطي للدواء بعض الخصائص المفيدة (التبَيُّور ، والثبات ، والذوبان) التي لا توجد في القاعدة عادة. ونظراً لأن الجزء القاعدي هو فقط الفعال علاجياً ، كما أن نسبة هذا الجزء تختلف في الأملاح المختلفة ، فإن

جرعات الأدوية المضادة للبداء يجب التعبير عنها على أساس القاعدة. ويمن معظم المنتجين محتوى القاعدة في منتجاتهم من الأدوية المضادة للبداء أو المحتوى من كل من الملح والقاعدة. ومع ذلك فإن الكيتين عادة ما يوصف على أساس الملح ، ورغم أن الغرام الواحد من الهيدروكلوريد ، أو ثنائي الهيدروكلوريد ، يحتوي على ٨٢٪ من القاعدة الفعالة ، بينما يحتوي نفس الكمية من السلفات الحمضي على ٥٩٪ فقط من القاعدة الفعالة.

وجرعات الأدوية القديمة مقبولة بصفة عامة ، وقد تم تعديلها نتيجة للخبرة السريرية clinical. أما الأدوية الجديدة فتتم بدراسات منظمة من خلال التجارب السريرية والعلاجية. وتختلف الإرشادات التي تقدمها دساتير الأدوية الوطنية ، فبينما يعطي دستور الأدوية البريطاني حدود جرعات الأدوية ، فإن دستور الأدوية الأمريكي يعطي الجرعة المعتادة بالإضافة إلى حدود الجرعات. وقد حسبت هذه الجرعات للبالغين على أساس أن وزن الجسم يتراوح ما بين ٦٥ و ٧٠ كغ. ومع ذلك فإن هناك اختلافاً في مدى استجابة الفرد للأدوية. ويجب أن يؤخذ ذلك في الحسبان خصوصاً في الأوضاع البدنية غير العادية للمريض وأيضاً في حالات المرض الشديد. وكبار السن لهم قدرة أقل على استقلاب الأدوية ، ويجب استخدام الجرعة الأقل في حالاتهم. وكلما كان من الضروري ضبط الجرعة لبداء ما ولمريض معين ، كما في حالة الأطفال وكبار السن ، فإن أفضل علاقة هي العلاقة بالمساحة السطحية للجسم. ومع ذلك فلا توجد علاقة يمكن الاعتماد عليها بالنسبة للرضع ، وذلك لأن عمليات الاستقلاب والإفراز لم تكتمل عندهم بعد. والغالب أن تحسب جرعات الأطفال بعلاقات مختلفة أكتفها شيوعاً علاقة يونغ وهي كما يلي :

$$\text{جرعة الطفل} = \text{جرعة البالغ} \times \frac{\text{عمر الطفل بالسنتين}}{\text{عمر الطفل بالسنتين} + ١٢}$$

ولا تعتبر أي من العلاقات التي تستخدم لحساب جرعات الأطفال مرتضاه تماماً ، حيث إنها جميعاً تفترض أن بعض المقاييس — عمر الطفل ، أو وزنه ، أو المساحة السطحية لجسمه — يمكن تعيينها بدقة. والعمر في الغالب مثار جليل ، ويتأثر الوزن بالوذمة edema أو الهزال ، بينما يكون حساب الجرعة على أساس المساحة السطحية للجسم معقداً للغاية في الحالات العادية. وأفضل توافق بين تلك العلاقات هو استخدام الطريقة المعوية التي قدمها ذوو الخبرة من أطباء الأطفال (انظر الجدول ٢).

الجدول ٢ — طريقة النسبة المثوية للوزن لتحديد الجرعة للأطفال

وزن الطفل ^(١) بالكيلو غرام	النسبة المثوية من جرعة البالغين (بافتراض أن وزن البالغ ٦٥ كغ)
٤ر٥	١٥ر٠
١٠ر٠	٢٥ر٠
١٥ر٠	٣٣ر٣
٢٣ر٠	٥٠ر٠
٣٠ر٠ — ٤٠ر٠	٧٥ر٠
٤٥ر٠ — ٦٥ر٠	١٠٠ر٠

(١) يمثل تلك الأوزان المتوسط المرضي الذي يقابل مجموعات الأعمار التالية تقريباً : ١ - ٦ أشهر ، ٦ - ١٢ شهر ، ١ - ٢ سنوات ، ٢ - ٤ سنوات ، ٤ - ٧ سنوات ، ٧ - ١١ سنة ، ١١ - ١٦ سنة.

وهناك طريقة أخرى تقريبية وسهلة لحساب الجرعات للأطفال وتعتمد على نسب حسب العمر ، وهي كما يلي :

عمر الطفل	النسبة من جرعة البالغين
الرضع حتى سن سنتين	١/٨ إلى ١/٤
الأطفال من ٢ إلى ٦ سنوات	١/٤ إلى ١/٢
الأطفال من ٦ إلى ١٢ سنة	١/٢ إلى ٣/٤
الأطفال أكبر من ١٢ سنة	٣/٤ إلى ١

والدقة المتناهية في حساب جرعات الأطفال مستحيلة في الممارسة العامة. ويحتاج الطفل البدن جدًّا والذي يعاني من الوذمة edema إلى الحد الأعلى من النسب المحددة ، بينما يحتاج الطفل الخزيل إلى الحد الأدنى. وإذا لم يكن هناك دليل على وجود مرض في الكبد أو الكلى ، يمكن جبر الكسور في حساب الجرعات بأمان. وينصح دائماً بمراجعة حساب الجرعات مع تعليمات منتج الدواء. ومن الممكن أن يتأخر أو يقل الانقصاص من القناة الهضمية في الأطفال الذين يشتد المرض عندهم وكذلك قد يفسد احتمال القىء الجرعة المقصود إعطاؤها. ويمكن التغلب على هذه المشكلة بإعطاء الدواء حقناً ، بشرط أن تكون الجرعة صحيحة. ومع

ذلك فربما يمثل الحقن في الوريد والمضلل لعدد من مضادات البداء بعض الخطورة. ومن المفيد إعطاء نصف الجرعة المطلوبة أولاً ، ثم إعطاء النصف الآخر بعد ساعة أو ساعتين. ويجب أن يكون الحقن ببطء شديد ، ويفضل عادة الحقن في الوريد مع علول غلوكوزي — ملحي فيزيولوجي.

تسميات مضادات البداء ورصد آثارها المؤذية

تُعرف معظم الأدوية المضادة للبداء بأسماء متعددة، وبسبب ذلك بعض الالتباس. أما الأدوية الجديدة ، إذا اعتبرت مناسبة للاستخدام العام ، فتطرح في السوق بأسماء مسجلة الملكية للمنتج (أسماء تجارية) وتسجل كعلامة تجارية. وكلما أثبت دواء جديد نجاحاً تجارياً استُبطت له طرق إنتاج بديلة عن طريق المنافسين. وبهذه الطرق يتم التغلب عل القيود الناجمة عن حق التسجيل بحيث يعلن عاجلاً أو آجلاً عن المركب الجديد تحت أسماء تجارية مختلفة مسجلة الملكية. فضلاً عن أنه يحتمل إنتاج سلسلة من المركبات الجديدة التي تحدث مفعولاً طبياً مشابهاً ، ولكنها تختلف إلى حد ما في البنية الكيميائية. ويُعلن عن هذه المركبات تحت أسماء تجارية مختلفة مسجلة الملكية تؤدي إلى زيادة الالتباس في تسمية الأدوية الجديدة.

وبعد أن ينشأ احتمال لاستخدام دواء جديد فإنه يعطى اسماً متفقاً عليه. وهذه الأسماء غير مسجلة الملكية للأدوية الجديدة ، تُختار وتُحدد عن طريق لجنة وطنية لدستور الأدوية أو أي جهاز مشابه. والأساس الذي يعتمد عليه تحديد هذه الأسماء هو اختصار الاسم الكيميائي الكامل ، وغالباً ما يكون من الصعب تذكره وكتابته. ولذلك فمن الملائم ، لأسباب تجارية ، أن يطرح الدواء تحت الاسم التجاري المسجل الملكية وذلك يجعل من الصعب الاتفاق على اسم محدد للاستخدام العام ، رغم أن وجود الدواء باسم متفق عليه يكون في الغالب أقل تكلفة.

وتحت ظروف معينة ، تصل الى التأكيد الرسمي لفائدة الأدوية الجديدة (وليس من الضروري أن تكون فائدتها أكبر من فائدة المركبات الأخرى) ، يتم إدخال هذه الأدوية في دساتير الأدوية الوطنية والدولية. وفي هذه الحالة تعطى هذه الأدوية أسماء غير مسجلة الملكية يتم الموافقة عليها من البداية. وبالطبع ، فإن كل المركبات تعرف تبعاً لأسمائها الكيميائية التي

تدل على البنية الكيميائية الأساسية. وغالباً ما يكون لسلسلة الأدوية ذات البنية الكيميائية والمفعول المتشابهين الاسم الجينيس generic لزمريتها الكيميائية النوعية (مثل ٤ - أمينوكينولينات).

وبالإضافة إلى الأسماء التجارية أو المسجلة الملكية المختلفة ، ربما يعرف دواء ما في بلدان مختلفة تحت أسماء مختلفة غير مسجلة الملكية : فعلى سبيل المثال ، الدواء الذي يعرف بصفة عامة بالبروغوانيل ، كان في الأصل يعرف بالرقم الرمزي م ٤٨٨٨ ، ثم طرح في السوق تحت الاسم التجاري بالودين ، وهو اسم مسجل الملكية للشركة المعنية ، ثم أدخل في دستور الأدوية البيطاني تحت اسم بروغوانيل ، وهو الاسم الذي يمكن لأي إنسان أن يستخدمه. وقد قيل هذا الاسم مؤخراً كاسم دولي غير مسجل الملكية ، وهو الآن الاسم الرسمي الصحيح لهذا المركب. ومع ذلك فإن الاسم غير المسجل الملكية لهذا المركب في الولايات المتحدة الأمريكية هو كلورغوانيد ، وفي الاتحاد السوفيتي هو ييفومال ، وهناك على الأقل اثنا عشر اسماً تهاجاً لهذا المركب.

وعندما تستخدم الأسماء التجارية فإن الحرف الأول منها يكتب عادة كبيراً في اللغة الانكليزية (مثل Paludrine). وفي الولايات المتحدة الأمريكية يحفظ الحق في هذه الأسماء بإضافة علامة ® والتي تعني علامة مسجلة. أما الأسماء غير المسجلة الملكية فتكتب كلها بالانكليزية بحروف صغيرة (مثل proguanil).

وتقوم منظمة الصحة العالمية منذ عام ١٩٤٩ بالتنسيق في اختيار الأسماء الدولية غير المسجلة الملكية للمركبات الصيدلانية. وتقدم الاقتراحات بتلك الأسماء الى منظمة الصحة العالمية بصفة دورية ، ثم تُجاز أو لا تُجاز طبقاً لمبادئ محددة بدقة.

ويفضل استخدام الأسماء الدولية غير المسجلة الملكية بالنسبة للأدوية المضادة للبرداء إلا إذا كان المقصود هو الإشارة إلى منتج معين لشركة معينة. وطبقاً للقواعد العامة التي يمكن الاسترشاد بها في استنباط مثل هذه الأسماء ، يضاف في نهاية الاسم النهايات الآتية : «dine» للقوانينات والقواعد العضوية ، و «quine» (وفي اللغة الروسية «chin») للأدوية التي تحتوي على زمرة كينولينية و «crine» للأدوية التي تحتوي على زمرة أكريدينية^(٤).

(٤) سلسلة التقارير الفنية لنظمة الصحة العالمية (الأسماء غير المسجلة الملكية للمواد الصيدلانية : التقرر العشرين للجنة خبراء منظمة الصحة العالمية).

الرصد الدوائي Drug monitoring

إن إدخال أدوية جديدة للاستخدام في هذه الأيام يواجه عدة مشاكل بسبب التدخل المتزايد من جانب الحكومات لحماية الصالح العام ، بحيث يتم تخفيض التكاليف المرتفعة ، والتكرار الزائد لبعض المركبات ، والتأثيرات المؤذية التي يسببها بعض هذه الأدوية.

ولقد حددت بعض البلدان المتقدمة عدة طرق لرصد monitoring التأثيرات المؤذية للأدوية الجديدة ، وتقوم جميع شركات الأدوية الكبرى بما يسمى «التتبع بعد التسويق». واقترحت منظمة الصحة العالمية عام ١٩٧١ نظاماً عالمياً للرصد الدوائي. والغرض الأساسي من مثل هذا الرصد ، هو تقليل الزمن الذي يمضي بين إدخال دواء جديد للاستعمال الطبي العام ، واكتشاف أنه يؤدي إلى تفاعل مؤذٍ لم يكن متوقعاً حدوثه طبقاً لنتائج التجارب السريرية clinical الأولية ، والتي تكون بالضرورة مقصورة على عدد صغير من الناس.

وبالرغم من أن التأثيرات المؤذية للأدوية المضادة للرجاء قليلة نسبياً ، إلا أن بعضها يكون أكثر شيوعاً في بعض أنحاء العالم ، وذلك مثل التأثيرات الحادة للدم للبهيمائين أو السلفوناميد في الأشخاص الذين يعانون من عوز نازعة هروجين الفلوكوز — ٦ — فسفات G6PD . وفي الآونة الأخيرة حظيت المشاكل المتعلقة بالاستخدام الطويل الأجل للمركبات الوقائية باهتمام أكبر. وفي الفصل السادس تفاصيل عن التأثيرات المؤذية للمركبات المضادة للرجاء.

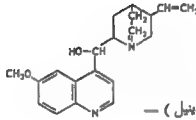
وقد زاد عدد المنتجات الدوائية في السوق خلال العقد الماضي زيادة ملحوظة. ونجم عن ذلك ظهور عدد كبير من الأدوية المتشابهة أو المماثلة تحت أسماء تجارية عديدة أدت إلى حالة من الحيرة والإرباك لدرجة جعلت من العسير اختيار المنتج المناسب. ومن الواضح أنه للوصول إلى أفضل استخدام ممكن للمصادر المالية المحدودة في البلدان النامية ، حيث تكون الأمراض السارية على وجه الخصوص شائعة ، لا بُد من تحديد عدد الأدوية التي تحمل أسماء مختلفة ولكن لها نفس الصفات. وقد اقترحت منظمة الصحة العالمية مؤخراً اختيار عدد من الأدوية الأساسية الجينية generic ذات الأهمية الجوهرية ، ولكن قبول مثل هذه القائمة يعتمد أساساً على قرار البلدان المعنية.

الفصل الثالث

دوائيات المركبات المستخدمة حالياً

مركبات فردية ^(١) الكينين

الصيغة البنيوية



الكينين

٦ ميثوكسي — ألفا

(٥ — فينيل — ٢ — كينوكليدينيل) —

٤ — كينولين ميثانول

مجال الفاعلية في براءد الانسان

- (١) الحيوانات البوغية sporozoites } غير فعال . ولا يصلح الكينين للوقاية السببية.
(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر
(٣) الأطوار اللاجنسية خارج الكريات الحمر : للكينين فاعلية قوية بوصفه مبيداً للمفقسّمات schizontocides في الدم في جميع أشكال براءد الانسان ، ولذلك فهو دواء ناجع في الشفاء السريع . أما عند الاستخدام الطويل الأجل فغالبا ما يتم الشفاء أو العلاج الجليري من الإصابة ببراءد المتصورة المنجلية ، ولكن ذلك نادر الحدوث في حالات الإصابة ببراءد المتصورة النشيطة ، وأما بالنسبة للكبت أو العلاج الكابت فيعتبر الكينين أقل فاعلية من مركبات ٤ — أمينوكينولين أو الميثاكرين .

(١) تقدم جرعات هذه المركبات وطرق تعاملها وتأثيراتها الضارة يتم تناولها في الفصل السادس . يضم الملحق ٢ فقرة بريدافانيا ، وفي الملحق ٣ معلومات أخرى عن تركيبها ، وفي الملحق ٤ معلومات عن اختبارات الكشف عن وجود مضادات الملاريا في السوائل الحيوية .

(٤) العرسيات gametocytes : للكيتين بعض الفاعلية ضد العرسيات غير الناضجة ، وهو غير فعال ضد العرسيات الناضجة في حالة برداء المتصورة المنجلية . وهو مبيد فعال للعرسيات في حالات برداء المتصورة النشيطة ، والبيضوية ، وبرداء الربيع ، ولكنه قليل الشأن في الوقاية بإعادة العرسيات .

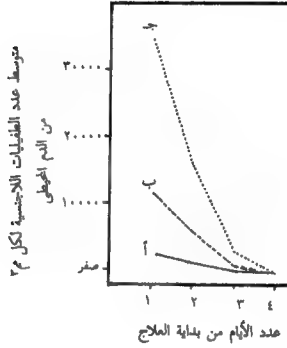
(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : غير فعال ، ولذلك فإنه لا يؤدي إلى شفاء جذري إذا استخدم بمفرده . ولكن إعطاء الكيتين بالإضافة إلى مركبات ٨ — أمينوكينولين يمكن أن يؤدي إلى الشفاء من علوى المتصورة النشيطة بدرجة كبيرة .

(٦) الفعالية العامة : أثبتت الحبة الطويلة أهمية الكيتين في علاج البرداء . ولكن نتيجة لسميته النسبية في جرعته العلاجية فقد حلت محله مركبات ٤ — أمينوكينولين للشفاء الجذري من برداء الربيع والمتصورة المنجلية في المناطق التي مازال فيها الطفيل حساساً للكلوروكين . وقد استبدلت بالكيتين أيضا مركبات ٤ — أمينوكينولين للعلاج من الحالات الحادة لبرداء المتصورة النشيطة أو البيضوية ، بالرغم من أن جميع هذه الأدوية لن تؤدي إلى شفاء جذري ، لأنها تفتقد الفعالية ضد الأشكال الموجودة خارج الكريات الحمر في الأنسجة (المهاجمات) .

ونتيجة لمفعول الكيتين الثابت في الأشكال الناتجة عن التكاثر التقسيمي schizogonic في الدم ، يمكن استخدام الكيتين بشقة لتخفيف أعراض البرداء الحادة (الشكلان ٦ و ٧)

ومازال بعض الخبراء متمسكين بوجهة النظر التي تؤكد عدم تفوق أي من المركبات الاصطناعية الجديدة على الكيتين في العلاج الفوري للاصابات الحادة بالمتصورة المنجلية.وهذا الرأي مقبول بصفة خاصة في المناطق التي انخفضت فيها حساسية برداء المتصورة المنجلية لمركبات ٤ — أمينوكينولين . ويعتبر الكيتين حاليا أفضل دواء لعلاج الحالات الحادة للبرداء في تلك المناطق ، وذلك لأن معظم ذراري المتصورة المنجلية P.falciparum المقاومة للكلوروكين تحتفظ بحساسيتها له (الفصل السادس) .

الشكل ٦ - تأثير ثنائي هندروكلوريد الكينين على طفيليات الدم اللاجنسية في حالات البداء الحادة ، بجرعات من ١ إلى ٢ غرام / ٤٥ كغ من وزن الجسم



أ = المتصورة الزهالية *P. malariae* - حالة ٣٢ .

ب = المتصورة النشيطة *P. vivax* - حالة ٢٩٣ .

ج = المتصورة المنجلية *P. falciparum* - حالة ٦٤٥ .

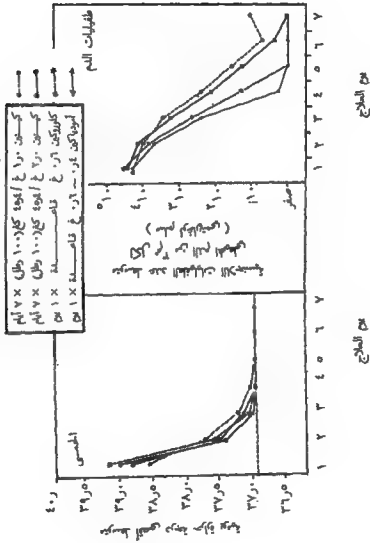
مطلوبات من قسم بحوث البلاء ، معهد البحوث الطبية ، ماليزيا ١٩٤٦ - ١٩٤٧ .

الشكل ٧ - تأثير الكينين والكلوروكين والأيدواكين على الحمى وتقلبات الدم

في الحالات الحادة لجذام الصورة المتصورة النحلية

في مرضى كان عدد الطفيليات عندهم قبل

العلاج أقل من ١٠٠.٠٠٠ لكل م^٣ (١)

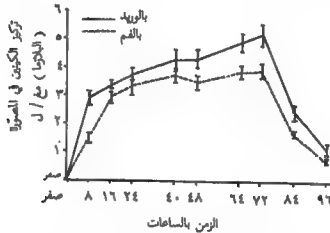


المصدر :

الحركيات الدوائية Pharmacokinetics

يمر الكينين خلال المعدة دون أن يطرأ عليه أي تغير ، ويُمتص بسرعة امتصاصا شبه تام في الجزء العلوي من الأمعاء ، ويدور في الدم في شكله القاعدي . وبينما يختلف تركيز الكينين في المصوّرة (البلازما) تبعاً لطريقة تعاطيه فإنه يظهر في البول خلال ساعة أو أقل سواء تم تعاطيه بالفم أو حقناً بالعضل أو الوريد . ويتم استقلاب (أيض) الكينين بسرعة بواسطة الأنسجة ، أو يفرغ بدون تغير في البول ، ويبقى القليل منه في الجسم بعد مرور ٤٨ ساعة على تعاطي آخر جرعة . ويبلغ عمره النصفى حوالي ١٠ ساعات . كما يبلغ تركيز الكينين في الدم ذروته في خلال ١ — ٣ ساعات بعد تعاطي جرعة واحدة بالفم . وتبلغ كمية الدواء في الكريات الحمر حوالي $\frac{1}{3}$ كميته في المصوّرة (البلازما) . ومن الضروري غالباً أن يبلغ تركيز

الشكل ٨ — مقارنة متوسط مستويات الكينين في المصوّرة (البلازما) في ٢٢ متطوع من الأصحاء بعد تعاطي ثنائي هنروكلويد الكينين بالفم (١٦٢ غ من القاعدة يومياً لمدة ٣ أيام في ٣ جرعات مقسمة) و ١١ متطوع تعاطوه حقناً بالوريد لمدة ٧٢ ساعة (٩٠٤ غ من القاعدة في كل ٥٠٠ مل من محلول كلوريد الصوديوم ٩ غ / ل كل ٨ ساعات والجموع ١٤٧ غ كل ٢٤ ساعة)^(١)



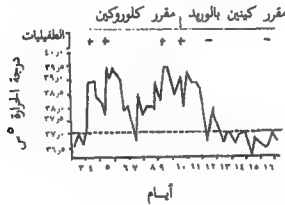
(١) تحققت مستويات أهل بدرجة كبيرة بالحقن بالوريد بعد ٤٨ ، ٦٤ ، ٧٢ ساعة (الأعمدة الرأسية = \pm الحواف معيارية)

المصدر

: Hall A. P. et al. (1973) *Clinical pharmacology and therapeutics*, 27: 66

الكينين في المصوّرة ٢ — ٥ مغ / ل لحفض تركيز طفيليات الدم في الحالات الحادة للجذاء النشيطة ، و ٥ مغ / ل للقضاء على الطفيليات اللاجنسية في الدورة الدموية (الشكل ٨) . أما التركيزات التي هي أقل من ٢ مغ / ل فلها أثر ضعيف . وعادة ما تكون التركيزات اللازمة في حالات برداء المتصورة المنجلية أعلى بعض الشيء . وفي كلا النوعين يعتمد التركيز الفعال في المصوّرة (البلازما) على ذرية الطفيل (الشكل ٩) .

الشكل ٩ — تأثير ثنائي هندروكلوريد الكينين الذي يعطى بالحقن المستمر بالوريد (١٨ غ في ٥ لتر ملح فيزيولوجي على مدى ٢٤ ساعة مع التكرار لمدة ١٠ أيام ، والكمية الإجمالية ١٤٧ غ من قاعدة الكينين) في أحد الذكور البالغين خلال الرجعة الثالثة للمتصورة المنجلية بعد العلاج بالكلوروكين^(١)



(١) لم تتأثر طفيليات الدم بالكلوروكين خلال المرحلة الرابعة ، ولكن حقن الكينين بالوريد أدى إلى شفاء جلدي.

المصدر :

: Hall, A. P., Arnold, J. D. & Martin, D. C (1974) *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 5: 128

التحمل والسمية

للكينين آثاره الجانبية الخاصة به . فمن الممكن حدوث دوار وطنين في الأذنين ، ورجفة وتغير الرؤية لدى بعض الأشخاص في الأيام الأولى لتعاطي الكينين ، ولكن هذه الأعراض تتلاشى عندما يوقف تعاطيه . وقد يحدث تحساس ذاتي Idiosyncrasy للكينين تصحبه أعراض أكثر خطورة ، ولكن بصفة نادرة .

أما محاليل الكينين فهي كاوية ويجب عدم حقنها في الأنسجة تحت الجلدية في حالة إفلات الوريد . وربما تترك الحقن العضلية تليفات صلبة في موضع الحقن قد تبقى محسوسة لمدة طويلة . ومن الممكن أن تؤدي الطريقة الخاطئة في الحقن العضلي إلى مضاعفات أخرى أكثر خطورة عند عدم التعقيم التام للأدوات المستخدمة . ومع هذا فإن اتخاذ الاحتياطات الدقيقة يقلل إلى أدنى حد ممكن من مخاطر الحقن في العضل .

ويؤدي الكينين عند حقنه بالوريد إلى انخفاض في ضغط الدم . ومن المحتمل حدوث وهط collapse قاتل عند الحقن السريع للكينين بالوريد في حالات الإصابة الشديدة جدا . ويمكن حقن الكينين بأمان بالتسريب الوريدي في محلول ملحي فيزيولوجي . وسواء أعطي بالفم أو بالحقن فمن الضروري التحكم في تركيزه في الدم في حالة المرضى المساكين بقصور في عمل الكلى ، وذلك لتجنب الارتفاع المفرط في تركيز الكينين في الدم .

أما بالنسبة للأطفال فيصعب إعطاؤهم الكينين بالفم لشدة مرارة طعمه . وهناك مستحضرات أكثر قبولا لدى الأطفال ولكنها مرتفعة الثمن عادة .

موانع الاستعمال

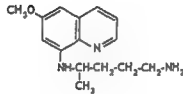
هناك حالات قليلة لا ينصح فيها باستخدام الكينين لعلاج البلاء . ومن الضروري علاج المرضى ذوي التحساس اللاتبي للكينين بدواء آخر . وعند بعض الأفراد ربما يسبب الدواء بيلة الهيموغلوبين hemoglobinuria أو انقطاع البول anuria . وإذا سبقت إصابة المريض بحمى البول الأسود أو كان مهددا بحولتها فذلك يقتضي عدم إعطاء الكينين واستبدال أحد المركبات الإصطناعية به . وقد فقدت مسألة إعطاء الكينين أثناء الحمل أهميتها مع التطورات الحديثة في العلاج ، وذلك لأن حدوث إجهاض نتيجة لعدم علاج البلاء أرجح من حدوثه نتيجة لتعاطي الكينين . ولكن معظم الأطباء يضاعفون تأمين العلاج باستخدام دواء بديل وفعال ضد الذبحة الحلقية من المتصورة المنجلية P.falciparum .

الأشباح شائعة الاستعمال

هي السلفات ، والسلفات الحمضية ، والهيدروكلوريد ، وثنائي الهيدروكلوريد . وتوصف هذه الأملاح على شكل محلول أو أقراص أو محافظ (كبسولات) . (يحتمل عدم ذوبان الأقراص المغطاة بطبقة من السكر ولذا ينبغي تجنب استعمالها) . انظر الملحق ٣ .

البريماكين ومركبات ٨ - أمينوكينولين الأخرى

الصيغة البنائية



البريماكين

٦ - ميتوكسي - ٨ - (٤ - أمينو -

١ - ميتيل بيوتيل أمينو) كينولين

مجال الفعالية في برداء الإنسان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites : يحتمل ألا يكون فعالا .

(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر الموجودة : فعال ضد هذه الأطوار بالنسبة لكل من المتصورة النشيطة p. vivax والمتصورة المنجلية p. falciparum وخاصة الأخيرة . أما فعاليته ضد هذه الأطوار من المتصورة الربالية p. malariae فغير معروفة .

(٣) الأطوار اللاجنسية في الدم : فعال ضد أشكال الدم اللاجنسية لكل من المتصورة النشيطة والمتصورة المنجلية ، ولكن بجرعات كبيرة عادة مما ينطوي على خطورة في حالة الاستعمال الروتيني للنواء .

(٤) العرسيات gametocytes : شديد الفعالية كمبيد للعرسيات بالنسبة لكل أنواع طفيليات برداء الإنسان .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : شديد الفعالية ، وعادة مايؤتي إلى شفاء جذري من برداء المتصورة النشيطة ، سواء تم اعطاء الدواء أثناء نكسة أو أثناء فترة كمن .

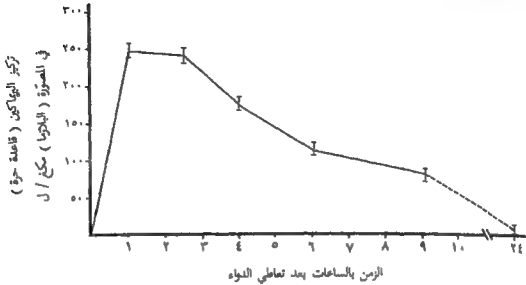
(٦) الفعالية العامة : أدى اكتشاف اليرماكين كدواء وقائي سببي يستخدم في القضاء على العرسيات لكل أنواع الطفيلي وأشكال الدم اللاجنسية ، والشفاء المجري من أصابة موجودة فعلا ، وذلك بدون صعوبة وبتكلفة زهيدة ، إلى انتعاش الأمل في العثور على العلاج المثالي للبرداء . ولكن نظرا لأن تأثير اليرماكين على طفيليات الدم اللاجنسية ، مثله مثل تأثير مركبات ٨ — أمينوكينولن الأخرى ، لا يكون فعالاً إلا إذا استخدم بجرعات كبيرة خطيرة ، فقد حال ذلك دون استعماله في علاج النوبات الحادة . ومع هذا فقد استعمل هذا الدواء بكثرة للوقاية من حدوث نكسات برداء المتصورة النشيطة التي يستعمل اليرماكين حتى الآن في علاجها بصفة رئيسية قبل غيو .

ويشط اليرماكين تنفس الميتوكوندريا mitochondria في الطفيلي . ومن المحتمل أن يكون ذلك هو أساس تأثيره المضاد للأطوار الكبدية الأولية والثانوية والعرسيات gametocytes . ويستمر المفعول المبيد للعرسيات في جرعة واحدة قدرها ٤٥ مغ من قاعدة اليرماكين المضادة للمتصورة المنجلية عدة أيام ، مما يؤدي إلى عدم قدرة العرسيات على النمو في البويض الذي يتفدى بالتالي على دم المريض الجاري علاجه (الشكل ١٠) .

الحرائك الدوائية:

تمتص مركبات ٨ — أمينوكينولن في المعدة والأمعاء بسرعة ، كما يتم إفراغها بسرعة . وعند تعاطي جرعة واحدة من اليرماكين يتم إفراغه في البول على شكل مستقبلات في خلال ٢٤ ساعة ، ولا تبقى منه سوى كمية صغيرة في الأنسجة . وقد أوضحت دراسات حديثة غير منشورة أن متوسط التركيز في الدم يصل إلى ٢٥٠ ميكروغرام / لتر في خلال ساعة واحدة من تناول جرعة واحدة قدرها ٤٥ مغ من قاعدة اليرماكين (الشكل ١١) . وينخفض تركيز الدواء في المصورة (البلازما) بسرعة إلى نصف مستواه تقريبا في خلال ٦ ساعات . ولم يتم بعد التعرف على البنية الكيميائية لنواتج الاستقلاب في الإنسان . وقد افترض أن الباماكين (وهو عضو قديم في مجموعة مركبات ٨ — أمينوكينولن لا يستعمل حالياً) يتحول بعد الاستقلاب إلى مركب فعال هو ٥ ، ٦ — كينولين كينون .

الشكل ١١ — متوسط تركيز البيرماكين في دم الانسان بعد تعاطي جرعة واحدة من القاعدة قدرها ٤٥ مغ^(١)

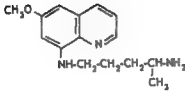


(١) معلومات غير منشورة للتكوير كد. ا. الفلشر

التحمل والسمية

من المرجح عدم ظهور أعراض سمية عند استعمال الدواء في حدود الجرعات الموصى بها . وفي حالة زيادة الجرعة ربما تمثلت مظاهر التسمم في الاختناق ، والغثيان ، والازرقاق والألم الشرسوفي epigastric pain ، والآلام والمغص البطني وإفراز بول قاتم ، وفيء أحيانا ، وألم مبهم في الصدر ، وضعف . وبالإضافة إلى ذلك يحتمل حدوث آثار حادة على الخلايا في الدم ونخاع العظم . وتظهر هذه الآثار مثلا على شكل قلة الخلايا البيض أو فقر الدم ، أو الميثيموغلوبينية methemoglobinaemia أو كبت نخاع العظم ، مع حدوث آثار أقل على القلب والدورة الدموية ، وتخففي هذه المظاهر مع إيقاف استعمال الدواء .

وقد ذكر أن الكينوسيد ، وهو مثيل للبيرماكين ، أكثر سمية منه .



الكينوسيد

٦ — ميتوكسي — ٨ — (٤ — أمينو —
٤ — ميتيل بيوتيل أمينو) كيتولين

يرتبط المفعول الحالّ للدم للبرهاكين ومركبات ٨ — أمينوكيتولين الأخرى ببعض حالات العُوز الإنظيمي الوراثي ولا سيما نازعة هيدروجين الغلوكوز — ٦ فسفات **G6PD** . ويحدث انحلال واضح للدم عند إعطاء البرهاكين يوميا لأشخاص يعانون من عُوز في هذا الإنظيم . ويرجع ذلك إلى إتلاف الكريات الحمر الأقدم . وبالتالي يمكن للأشخاص الذين يعانون من عوز في هذا الإنظيم تحمل جرعة واحدة أسبوعيا تبلغ ٤٥ مغ بشكل أفضل من جرعات يومية تبلغ ١٥ مغ من قاعدة البرهاكين . ويمكن أن ينجم عن تعاطي البرهاكين الميتموغلوبينية (وتنتجلى بالثرقي *cyonosis*) في الأشخاص الطبيعيين ، ولكن هذا الأثر يكون أشد ما يمكن في المصابين بعُوز وراثي في الإنظيم المختزل للميتموغلوبين والذي تيممه *comzyme* هو الهيكروتيناميد أدنين ثنائي النوكليونيد (الشكل ١٢) . وتسبب السلفا والدايسون والأدوية الأخرى المؤكسدة الحلال الدم أو الميتموغلوبينية لمن يعانون من عُوز في هذا الإنظيم .

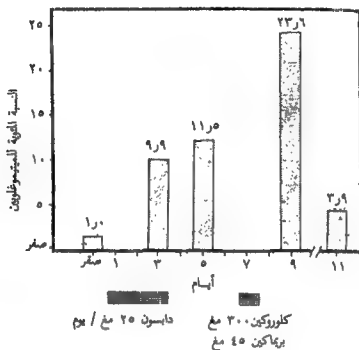
موانع الاستعمال

يعطى البرهاكين بحذر لمن يُعرف أنهم يعانون من العوز الوراثي في الإنظيمات المذكورة أعلاه . وينصح أيضا بعدم إعطاء البرهاكين أثناء الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل لتحقيق الشفاء الجذري من برداء المتصورة النشيطة . ولعلاج أية نكسة تحدث مع العلاج بالكلوروكين يمكن اتباع مقرر علاجي من البرهاكين في أواخر الحمل أو بعد الولادة . ولا تستخدم مركبات ٨ — أمينوكيتولين في علاج المرضى الذين لديهم استعداد لحدوث قلة الهبيّات *granulocytopenia* .

الألماح الشائعة الاستعمال

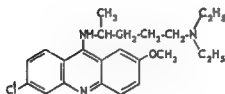
هي ثنائي فسفات البرهاكين ، وثنائي هيدروكلوريد الكينوسيد (انظر الملحق ٣) .

الشكل ١٢ — الميتيموغلوبينية التي يحدثها إعطاء الدابسون ثم الكلوروكين والبريماكين
 لشخص يعاني من عوز في إنزيم الكريات الحمر المختزل للميتيموغلوبين والذي تيممه هو
 النيكروتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد^(١).



(١) المصدر: Cohen, R. J. et al (1968) New England journal of medicine 279 1127

المياكرين



الصيغة البنيوية

الميباكرين

- ٢ — ميتوكسي — ٦ — كلور — ٩ —
 ٤ — ثنائي ميتيل أمينو — ٦ — ميتيل بوتيل أمينو (اكرهدين

الفعالية ضد برداء الانسان

(١) أطوار دورة الحياة : انظر الكلوروكوين ومركبات ٤ — أمينوكينولين الأخرى.
 (٢) الفعالية العامة : يكاد يظل استعمال الميباكرين كمضاد للدواء على نطاق واسع ، ومع ذلك فإن له ميزات واضحة بالمقارنة مع الكينين . ويقابل هذه الميزات أوجه القصور التالية : (أ) يصبغ الميباكرين الجلد وملتحمة العين بلون أصفر ، ويحدث أحيانا اضطرابات عقلية مفرغة بالرغم من أنها عابرة ، (ب) يجب إعطاؤه يوميا أو مرتين في الأسبوع على الأقل من أجل المكيث التام لكل أنواع الدواء ، (ج) ربما يحتاج العلاج المناسب للنوبات الحادة للدواء في أشخاص غير منيعين إلى تعاطي الدواء لمدة ٧ أيام ، (د) تبدي ذراري المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ — أمينوكينولين مقاومة متصالبة للميباكرين .

ولا يزال هناك مخزون من الميباكرين في بعض البلدان حيث يستخدم في علاج حالات غير الدواء (مثل داء الجيارديا وتختلف الديدان) . وينبغي عدم استخدام الميباكرين للوقاية من الدواء أو علاجها فيما لو توافرت أدوية أكثر أمانا وفعالية مثل الكلوروكوين . ومع ذلك يمكن استعماله في حالات الطوارئ عند عدم توافر دواء غيره . ولهذا السبب نقدم المعلومات التالية .

الحرائك الدوائية

يتم امتصاص الميباكرين بسرعة ولكن يتخلص الجسم منه ببطء نتيجة لقابليته المحفوظة للتركيز في الأنسجة والأنسجة ، حيث يصل التركيز فيها بعد تعاطي جرعات علاجية منه أضعاف التركيز في المصورة (البلازما) بمئات المرات . ويفرغ حوالي ١٠ ٪ فقط في البول يوميا ، مما يستلزم مرور ٣ — ٤ أسابيع لكي ينخفض التركيز إلى ما دون المستوى غير الفعال . ويصل التركيز في الدم إلى الذروة (٥٠ — ٦٠ ميكروغرام / ل من البلازما) خلال اليوم الأول من تعاطي جرعات تحميل عن طريق الفم . وبإعطاء جرعات من الدواء تصل إلى ٢٠٠ مغ بالعضل يصل تركيز الميباكرين في البلازما إلى المستوى الفعال علاجيا في خلال ١٥ دقيقة .

التحمل والسمية

في بداية استخدام الميباكين بالجرعات الموصوفة تظهر أعراض معدية معوية على هيئة معصات cramps بطنية ، وغثيان ، وقيء ، وإسهال ، ولكن هذه الأعراض تختفي بالمتابعة على تناول الدواء . كما تظهر أحيانا أعراض عقلية متنوعة وتختفي بوقف استعماله . وقد تظهر آفات جلدية خاصة في الظروف المدارية الرطبة وقد تتطور إلى التهاب جلدي تقشري عام .

موانع الاستعمال

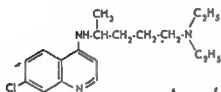
فضلا عن منع استعمال الميباكين في حالات التحساس اللثائي idiosyncrasy الفردي ، لا ينصح باستعمال الميباكين في علاج البداء بالنسبة لمرضى السفلس الذي يؤثر على الجهاز العصبي المركزي . وقد تم تسجيل حدوث نوبات اختلاجية convulsive في هؤلاء المرضى بعد تعاطي الميباكين ، ولذلك ينصح باستخدام دواء آخر . وللعلاج الجذري يمكن إعطاء مركبات ٨ — أمينوكينولين بعد استعمال مقرر علاجي معياري من الميباكين . ولكن لا ينصح باستخدام الميباكين ومركبات ٨ — أمينوكينولين في نفس الوقت .

الأشكال الشائعة الاستعمال

هي ثنائي الهيدروكلوريد ثنائي الهدرات ، والميثان سلفونات ، وتحقن زرقا . انظر الملحق ٣

الكلوروكين ومركبات ٤ — أمينوكينولين الأخرى

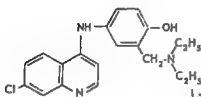
الصفة البنوية



الكلوروكين

٧ — كلورو — ٤ — (٤ — ثنائي إيثيل أمين —)

٦ — ميثيل بوتيل أمين (كينولين .



الأمودياكين

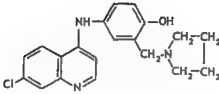
٧ — كلورو — ٤ — (٣ — ثنائي إيثيل أمينوميثيل —)

٤ — هيدروكسي أنيلينو (كينولين

الأميبروكن

٧ - كلورو - ٤ - (٣ - بيرويليديل -

٤ - هيدروكسي أنيلينو) كينولون

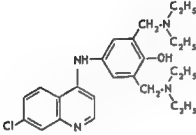


السيكلوكين

٧ - كلورو - ٤ -

[٣ ، ٤ - مكرور (ثنائي اتيل أمينوميتيل)

٤ - هيدروكسي أنيلينو] كينولون



مجال الفاعلية في بداء الانسان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites ،
(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر ،
(٣) أطوار الدم اللاجنسية : للكلوروكين ومركبات ال ٤ - أمينوكينولون الأخرى فعالية غير فعالة

(٣) أطوار الدم اللاجنسية : للكلوروكين ومركبات ال ٤ - أمينوكينولون الأخرى فعالية شديدة ضد أطوار الدم اللاجنسية لجميع أنواع طفيلي البداء الأربعة ، إلا في المناطق التي توجد بها الذراري المقاومة للدواء . وتؤدي هذه الأدوية إلى شفاء سريري clinical من كل أنواع بداء الانسان ، وشفاء جذري من أبحاث المتصورة المنجلية وبداء الزنغ . وتعتبر هذه المجموعة أدوية كابتة ممتازة ضد كل أنواع البداء ، إذ يؤدي العلاج المستمر لمدة ٤ - ٦ أسابيع إلى شفاء كيميائي من بداء الزنغ وبداء المتصورة المنجلية . وتعتبر التفريجات الشكلية المتمثلة في تكتل الصباغ الطفيلي ظاهرة مميزة لمفعول هذه المجموعة من الأدوية . وتلاحظ هذه التفريجات في أشكال الدم اللاجنسية في كل مراحل التطور .

(٤) العرسيات gametocytes : يعمل الكلوروكين وكذلك مركبات الـ ٤ — أمينوكينولين كأدوية مبيدة للعرسيات لكل من المتصورة النشيطة والبسوية والهالية . وهذه الأدوية ناجعة أيضاً ضد العرسيات غير الناضجة للمتصورة المنجلية ، ولكنها غير فعالة ضد العرسيات الناضجة لهذا الطفيلي .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : غير فعالة . ولا تؤدي هذه الأدوية إلى شفاء جلدي أو شفاء كبد من الإصابات التي تسببها المتصورة النشيطة والبسوية .

(٦) الفعالية العامة : حُلَّ الكلوروكين والأمودياكين والسيكلوكين عمل مركبات أخرى مبيدة للعرسيات في الدم كأفضل أدوية لعلاج الجداء الحادة . وهذه الأدوية سريعة المفعول ، فتؤدي إلى اختفاء الحمى عادة بعد ٢٤ ساعة . كما يتم القضاء على طفيليات الدم الواضحة في خلال ٤٨ — ٧٢ ساعة من انتهاء العلاج المعاري (انظر الملحق ٦) . وإذا كانت الاستجابة بطيئة أو ناقصة في حالة علوى المتصورة المنجلية فعادةً ما يشتبه في وجود مقاومة للدواء (انظر الفصل الخامس) . وربما يكون للأمودياكين والأموبروكين ميزة بسيطة على الكلوروكين في هذه الحالات . وعلى عكس الأمودياكين ، يمكن حقن الأموبروكين زرقاً .

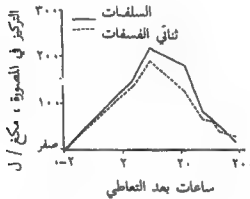
الحشرات الدوائية

يتم امتصاص الكلوروكين والأمودياكين والسيكلوكين بسرعة وبشكل تام في المعدة والأمعاء . وتتمركز هذه الأدوية بكثافة في الأنسجة ، حيث تتركز في الجسيمات الحالة lysosomes ولاسيما في بعض الخلايا مثل متن parenchyma الكبد . وتتركز أيضاً بشكل انتقائي في الأعضاء المحتوية على الميلانين . ومن كل هذه المواضع يتم إفراز هذه الأدوية واستقلابها (أيضاً) ببطء . وفي حالة استعمال جرعة تحميل يصل تركيز الكلوروكين إلى المستوى الفعال في خلال ٢ — ٣ ساعات ، وفي خلال ١٥ دقيقة بعد الحقن في العضل . ويبدو أن تركيز هذه الأدوية في المصورة (البلازما) ، الناجع علاجياً في الإنسان يبلغ ٣٠ ميكروغرام من القاعدة / ل ضد المتصورة المنجلية الحساسة للدواء ، و ١٥ ميكروغرام / ل ضد المتصورة النشيطة . وتتركز مركبات الـ ٤ — أمينوكينولين بشكل انتقائي أيضاً في الكريات الحمر ذات الطفيليات . وتكون درجة تركيز الكلوروكين في الكريات الحمر في حالة المتصورة المنجلية الحساسة له أكبر بكثير منه في حالة الطفيليات المقاومة للدواء . والحد الأدنى لتركيز مركبات الـ ٤ — أمينوكينولين المطلوب للتثبيط في الزجاج in vitro لنضج المقسّمات shizonts بالدم لثلاثة المتصورة المنجلية الحساسة للدواء (مثل ذبابة يوغندا) هو ٢٥٠ ميكروغرام من الملح / لتر من الدم بالنسبة للكلوروكين ، و ٥٠ ميكروغرام

للأموديماكين ، و ٥٠ ميكروغرام للأموبيروكين . والأرقام المقابلة في حالة ذرية فيتنام (ماركس) المقاومة للكلوروكين ، هي ٢٥٠٠ و ١٠٠ و ١٠٠ ميكروغرام من الملح / لتر (انظر الجدول ٣ بالصفاحة ٩٩) .

ويبقى القدر الأكبر من الكلوروكين في المصورة (البلازما) (الشكلان ١٣ و ١٤) والأنسجة بدون تغير كيميائي . ولكن تتكون المستقلبات metabolites بتحليل سلسلة الألكيل أمينو الجانوية . وفي حالة الاستعمال اليومي يتم إفراغ حوالي ١٠٪ من الدواء في البراز و ٥٦٪ في البول . ويمثل المركب الأصلي (بدون استقلاب) في البول حوالي ٦٠ — ٧٠٪ من المادة المتصرف عليها ، بينما تمثل المركبات الأمينية الثانوية حوالي ٢٣ — ٣٧٪ . والمركب الأميني الأولي ٤ — أمينو — ٧ — كلوروكينولين حوالي ٣٪ . ويحتمل أيضا أن تكون لبعض المستقلبات فعالية ضد الجذام .

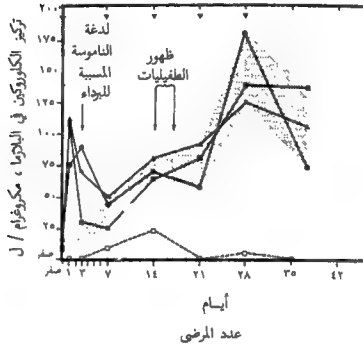
الشكل ١٣ — تركيز الكلوروكين في المصورة (البلازما) بعد تعاطي الانسان جرعة واحدة : ٠,٦ غ بالفم في شكل ثنائي الفسفات أو السلفات لـ ٥ أشخاص في تجربة تعابرية cross-over^(١)



(١) أعطى ثنائي الفسفات أولاً ، ثم أعطى السلفات بعد ٤ أسابيع . وتم تعيين تركيز الكلوروكين في البلازما طبقاً لطريقة برودى وماتز (١٩٤٧)

المصدر : McCheney, E.W. Banks, W.F. & McAuliff, J.P. (1962) Antibiotics and chemotherapy, 12:583.

الشكل ١٤ — تركيز الكلوروكين في ٤ مجموعات من المرضى يتعاطون ٣٠٠ مغ من القاعدة أسبوعياً ، مع إصابتهم بفترة كولومبيا للمتصورة المنجلية عن طريق لدغة ناموسة^(١)



● مرضى ١٣١٩
■ مرضى ١٢٧٠

▲ مرضى ١٣٢٦
□ مرضى ١٣٢٤

(١) المنطقة المظلة تدل على مدى تركيز الكلوروكين في المصورة (البلازما) التي أخذت في إيقاف الطفيلية (طفيليات الدم) في هؤلاء الأفراد .

المصدر :

Young, M.D. (1962) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 56: 252.

التحمل والسمية

سمية هذه الأدوية ضعيفة بالنسبة للجرعات المستخدمة عادة للملاج أو الكبت . وبالرغم من تسجيل حالات صداع وحكة وتقيم الرؤية بعد تناول جرعات علاجية من هذه الأدوية ، إلا أن هذه الأعراض تختفي عادة بمجرد وقف تعاطي الدواء .

ومن الممكن أن يؤدي حقن الكلوروكين بسرعة بالوريد إلى انخفاض في ضغط الدم قد يكون مميتا . ويقتصر الدواء بسرعة بعد حقنه بالعضل . ومن النادر أن يكون إعطاؤه بالوريد ضروريا ، ولكن إذا كان لابد من ذلك فيجب أن يحقن ببطء بالنقطة في محلول ملحي .

والآثار الجانبية لمركبات ٤ — أمينوكينولين تعقب عادة استخدام هذه الأدوية لمدة طويلة وجرعات كبيرة (٣٠٠ — ٦٠٠ مغ من القاعدة يوميا على سبيل المثال) ولعدة أسابيع أو شهور . وتقع أضرار بالعين على شكل التهاب في أعصاب الشبكية . ويحتمل أن يكون لها علاقة بالقابلية الشديدة للأنسجة المحتوية على الميلاتين لمركبات ٤ — أمينوكينولين . وقد اقترح أن تكون الجرعة التراكمية التي تتكون من ١٠٠ غرام من قاعدة الكلوروكين على مدى $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ سنة هي الحد الأقصى من الكمية التي يمكن أخذها بدون ضرر . ويمكن أن تعود العين طبيعية بعد إصابتها ببعض هذه الآفات إذا تم تشخيصها مبكرا .

وتتخذ آفات الجلد أشكالا متعددة تتراوح بين الحكة الشديدة وتلون الجلد على اختلاف أشكاله . وتظهر الحكة عند بعض الأفراد بعد أخذ جرعات من الكلوروكين توصف عادة للعلاج . ولكن هذه الأعراض تختفي بسرعة بعد وقف تعاطي الدواء . وقد أبلغ عن حدوث تلون تحت الأظافر وسقف الخلق في بعض الأشخاص الذين يتعاطون الأمودياكين لمدة طويلة .

ويجب التأكيد على أن الآثار الجانبية الخطيرة كالأثار المتعلقة بالعين والجلد لا تحدث إلا نادرا في الأفراد الذين يتناولون مركبات ٤ — أمينوكينولين لكبت البداء أو علاجها باستخدام الجرعات الميعاة الموصى بها .

موانع الاستعمال

هناك عدد محدود حتى الآن من موانع الاستعمال ، باستثناء بعض الأشخاص الحساسين الذين يتعرضون لحكة شديدة عند علاجهم بالكلوروكين . وينبغي تجنب إعطاء مركبات ٤ — أمينوكينولين للأشخاص الذين أصيبوا بمرض كولاجيني بعد تعاطيهم جرعة تراكمية كبيرة من هذه الأدوية أو المركبات المشابهة الأخرى . كما ينبغي تجنب إعطاء هذه الأدوية للأشخاص الذين تمرضوا بسببها لتأثر العين أو الجلد . ولم يُبلغ عن حالات تشوه وُلادي مصاحبة لاستخدام الكلوروكين كمضاد للبداء ، ولذا يمكن وصف هذا الدواء لسيدات في سن الإنجاب أو أثناء الحمل .

ويجب النظر في استخدام أدوية بديلة في المناطق المعروفة بأنه توجد فيها ذراري المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ — أمينوكينولين .

ونظرا لمرارة طعم أملاح مركبات ٤ — أمينوكينولين فمن الممكن أن يتقبل الأطفال أي مستحضر يحتوي على قاعدة الأمودياكين .

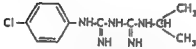
الأملاح الشائعة الاستعمال والمعلومات الفيزيائية

هي ثنائي فسفات ، وسلفات ، وثنائي هيدروكلوريد الكلوروكين ، وثنائي هيدروكلوريد الأمودياكين ثنائي الهدرات (انظر الملحق ٣) .

البروغوانيل ومضاهات البروغوانيل

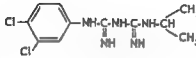
الصيغة البنوية

البروغوانيل



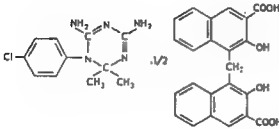
١ - (بارا — كلوروفينيل) — ٥ —
إندازول ثنائي الغوانييد

الكلوروبروغوانيل

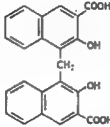


١ - (٣ ، ٤ ثنائي كلوروفينيل) —
٥ — إندازول ثنائي الغوانييد

إسبونات السيكلوغوانيل



1/2



٤ ، ٦ — ثنائي أمينو —
١ - (بارا — كلوروفينيل) — ١ ،
٢ — ثنائي هيدرو — ٢ ، ٢ ثنائي
ميتيل — ٥ — تيرازين ، مع ٤ ،
٤ — ميتاين — مكرر (٣) —
هيدروكسي — ٢ — حمض النفتيك
(بنسبة ٢٤ : ١)

مجال الفعالية في برداء الانسان

(١) الحيوانات البيضية sporozoites : من المحتمل أن تكون غير فعالة .
 (٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر : للبروغوانيل والكلوروغوانيل فعالية شديدة ضد الأشكال الأولية خارج الكريات الحمر للمتصورة المنجلية. وللبروغوانيل تأثير مثير سريع الزوال على هذه الأشكال بالنسبة للمتصورة النشيطة. أما تأثيره على الأشكال الأولية خارج الكريات الحمر للمتصورة الوالية P. malariae فغير معروف. ولذلك فإن هذه الأدوية تعتبر ناجحة في الوقاية السببية من برداء المتصورة المنجلية.

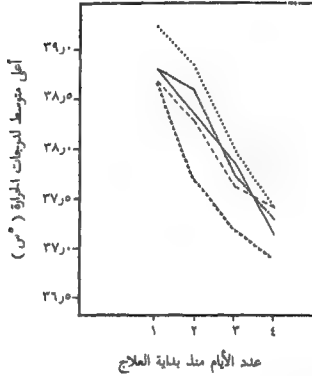
(٣) أطوار الدم اللاجنسية : لهذه الأدوية أثرها ضد أشكال الدم اللاجنسية لكل أنواع طفيليات برداء الانسان . وهي تؤدي إلى شفاء سريري clinical في كل أشكال البرداء ، وشفاء جنري من معظم إصابات برداء المتصورة المنجلية . ولكن نظرا لأن الاستجابة السريرية لهذه الأدوية بطيئة فلا ينصح باستعمالها لعلاج الحالات الحادة للمرض . والبروغوانيل دواء كابت لكل أشكال البرداء ، وغالبا ما يؤدي إلى شفاء كبتي من حالات المتصورة المنجلية (الشكل ١٥) .

(٤) العرسيات gametocytes : للبروغوانيل والكلوروغوانيل تأثير ظاهري طفيف على تكوين العرسيات وأعدادها والشكل الخارجي لها وذلك فيما يتعلق بالمتصورة المنجلية ، ولكنها إذا استخدمت بالجرعات الصحيحة فهي تثبط التطور الأخير للأشكال التبوغية sporogonic في البعوض . والبعوض الذي يتغذى على حامل العرسيات الذين يتعاطون جرعات علاجية من هذه الأدوية لا ينقل العدوى ، ويديم هذا التأثير المثبط على التكاثر التبوغي لمدة متغوية عقب الجرعة الأخيرة . ويعتمد ذلك على الكمية الكلية المأخوذة من الدواء . ويتأثر التكاثر التبوغي للمتصورة المنجلية تأثيرا مشابها . ويعتبر البروغوانيل والكلوروغوانيل من الأدوية القوية في الوقاية كميدي للبواقي sporontocidal .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : يحتمل عدم وجود أثر لهذه الأدوية في هذه الأطوار ، وبالتالي فهي غير فعالة في الشفاء الجذري من برداء المتصورة النشيطة .

(٦) الفعالية العامة : للبروغوانيل ميزات واضحة هي : انخفاض درجة السمية ، واتساع مدى المفعول ، وانخفاض التكلفة نسبيا . وهو شديد الأثر في الوقاية السببية من برداء المتصورة المنجلية ، كما أنه كابت عام جيد وله تأثير مثبط ملحوظ على انتقال البرداء بواسطة البعوض ، ولكن سرعة مفعوله ليست كافية بحيث يمكن استعماله في علاج النوبات الحادة

الشكل ١٥ — الحمى في ٩١٣ حالة لبدء المتصورة المنجلية الحادة
تم علاجها في الملايو
بالبروغوانيل أو الكينين^(١)

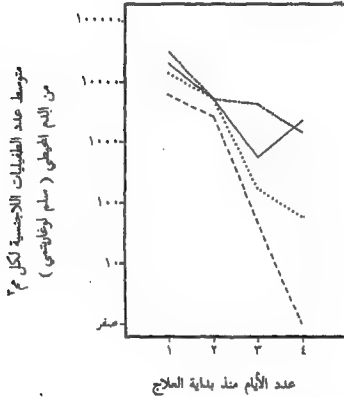


البروغوانيل ، جرعة واحدة ، ١٠٠ مغ (١٩٤٧ — ١٩٤٨) حالة ٢٦
البروغوانيل ، جرعة واحدة ، ٢٥٠ مغ أو ٣٠٠ مغ (١٩٤٨) حالة ٤٠
البروغوانيل ، جرعة واحدة ، ٢٥٠ مغ أو ٣٠٠ مغ (١٩٤٩) حالة ٧٤
البروغوانيل ، جرعة يومية ، ٣٠٠ مغ مقرر معياري (١٩٥٠ — ١٩٥١) حالة ١٢٨
الكينين ، جرعة يومية ، ١٠٠٠ مغ أو ٢٠٠٠ مغ لكل ١٠٠ رطل من وزن الجسم (٤٥٤ كغ) حالة ٦٤٥

(١) معلومات من قسم بحوث البلاء بمعهد البحوث الطبية ، اتحاد الملايو ، ١٩٤٦ — ١٩٥١

للمرضى في الأشخاص غير المنيعين . وأهم مآخذ هذا الدواء قابليته لتكوين المقاومة (الشكل ١٦) ونناقش هذا الموضوع في الفصل الخامس .

الشكل ١٦ — طفيليات الدم في ٢٦٨ حالة ليرقان المتصورة المنجلية الحادة
تم علاجها في الملايو بالبروغوانيل ، وتوضح
تطور المقاومة في أشكال الدم اللاجنسية خلال الفترة
١٩٤٧ — ١٩٥١^(١)



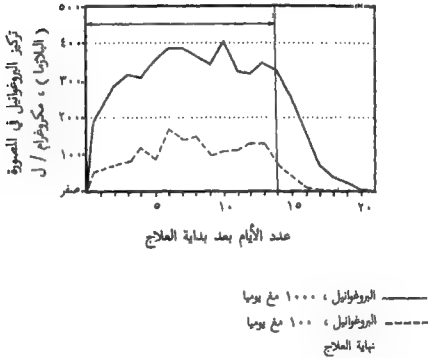
حالة ٢٦	١٩٤٧ — ١٩٤٨	مغ	جرعة واحدة ١٠٠ مغ	البروغوانيل ،
حالة ٤٠	١٩٤٨	أو ٣٠ مغ	جرعة واحدة ٢٥٠ مغ	البروغوانيل ،
حالة ٧٤	١٩٤٩	أو ٣٠٠ مغ	جرعة واحدة ٢٥٠ مغ	البروغوانيل ،
حالة ١٧٨	١٩٥٠ — ١٩٥١	مقرر سمياري	جرعة يومية ٣٠٠ مغ	البروغوانيل ،

(١) معلومات من قسم بحوث اليرقان بمعهد البحوث الطبية ، اتحاد الملايو ، ١٩٤٦ — ١٩٥١

الحركات الدوائية

تمتص هذه الأدوية بسرعة وتفرغ ببطء نسبي مع البول حيث يمكن اكتشاف الدواء بعد مرور عدة أيام من تناول آخر جرعة . ويتم إفراغ حوالي ٤٠٪ منه في البول والبراز ، ويتحول جزء من الباقي إلى مستقلب metabolite فعال . وتصل التركيزات في الدم إلى الذروة بعد حوالي ٤ ساعات من تعاطي الدواء بالفم . ويبلغ تركيز الدواء في الكريات الحمر ٤ إلى ٨ أضعاف تركيزه في المصوّرة (البلازما) . وينخفض التركيز في البلازما إلى ما دون المستوى الذي يمكن تعيينه فيها بدقة في خلال أسبوع حتى بعد تعاطي جرعات كبيرة ولمدة طويلة (الشكل ١٧) .

الشكل ١٧ — تركيز البروغوانيل في المصوّرة (البلازما) (متوسط المجموعة)
أثناء العلاج بالفم بـ ١٠٠ مغ و ١٠٠٠ مغ يوميا^(١)



(١) المصدر :

Adams, A.R.D. et al (1945) *Annals of tropical medicine and parasitology*, 39: 225.

ويعمل البروغوانيل بعد تحوله بالاستقلاب (الأيض) إلى أحد مشتقات التريازين وهو السيكلوغوانيل ، وذلك بالارتباط بإنظيم يحتاج إليه طفيلي الدواء ، وهو الإنظيم المختزل لثنائي هيدرو فولات . وتعمل مضادات الدواء ذات الصلة بالبروغوانيل وهي الكلوربروغوانيل والبهيتامين بنفس الطريقة . وترتبط هذه المركبات أيضا بالإنظيم المختزل لثنائي هيدرو فولات البشري ، ولكن بدرجة تقل كثيراً عن ارتباطها بإنظيم الطفيلي . وينتج عن هذا منع اكتمال التكاثر التقسيمي . ويتمثل ذلك في أطوار الدم اللاجنسية مثل إيقاف نضج المتقسمات *schizonts* النامية ، وتراكم الأثايف *trophozoites* كبيرة الحجم ذات الشكل غير الطبيعي . ولا يسبب البروغوانيل تجمع الصباغ الذي يميز الكلوروكين ومركبات ٤ - أمينوكينولين الأخرى .

ولقد وجد أن متوسط التركيز الفعال للبروغوانيل في المصورة (البلازما) يتراوح بين ١٠ و ٢٠ مكغ / ل ضد المصورة النشيطة وأكثر من ١٠٠ مكغ / ل ضد ذرية كوستا من المصورة المنجلية . وللسيكلوغوانيل المستقلب فعالية تامة بتركيز ٥ ميكروغرام / ل في الزجاج *in vitro* ضد ذرية أفريقية حساسة للدواء من المصورة المنجلية ، بينما يلزم تركيز قدره ٢٥٠ مكغ / ل ضد ذرية مقاومة للدواء من جنوب شرق آسيا (انظر الجدول ٣) .

ويحتمل أن يحقق الكلوربروغوانيل مفعوله أيضا بعد التحول إلى مستقلب تريازيني . ويقى هذا الدواء في جسم الانسان مدة أطول من البروغوانيل . فبينما ينبغي أخذ البروغوانيل يوميا للوقاية السببية أو الكبت ، فإنه يمكن أخذ الكلوربروغوانيل في شكل جرعة واحدة أسبوعيا . وحيث أن مُستقلب الكلوربروغوانيل التريازيني يتم إفراغه بسرعة مثل السيكلوغوانيل ، فمن المحتمل أن يرتبط الكلوربروغوانيل بالأنسجة (أو البروتين) مع تحوله إلى المستقلب الفعال فقط بعد الانطلاق من موضع أو مواضع الارتباط .

وقد استخدم السيكلوغوانيل في شكل ملح شحيح اللهبان وهو الإيونات كلواء مستخزن *repository* . وفي هذه الصورة يؤدي الدواء إلى كبت طويل المدى ، وربما وقاية سببية من براء المصورة النشيطة والمنجلية الحديثة بواسطة الحيوانات البوغية *sporozoites* (الشكلا ١٨ و ١٩) . وحيث إنه من المرجح أن يؤدي استعمال أميونات السيكلوغوانيل بمفرده إلى سرعة انبثاق طفيليات مقاومة للدواء ، فإن هذا الدواء لا يستعمل إلا مع دواء من مشتقات السلفون وهو الأسيدابسون (انظر الجدول ٥) .

الجلدول ٣ - فعالية مضادات البداء ضد ذراري المتصورة المنجلية
الحساسية للدواء ، والمقاومة للدواء في الزجاج *in vitro* (١)

الدواء	ذبة المتصورة للمنجلية	تركيز بالمكروغرام من الملح في لتر من الدم										
		٢٥٠٠	١٠٠٠	٥٠٠	٢٥٠	١٠٠	٥٠	٢٥	١٠	٥	٢.٥	١.٠
ثاني مسفات الكارووكين	فيتام (ماركس) مالا (كاسب) يوسفنا ١	+++	+	صفر	+++	+	صفر					
ثاني مدروكاريد الأكريديك	فيتام (ماركس) يوسفنا ١				+++							
مدروكاريد الأموروكين	فيتام (ماركس) يوسفنا ١				+++							
ليزوكينون البيهيامين	فيتام (ماركس) مالا (كاسب) يوسفنا ١	صفر	+++	++	+	صفر				+++	++	+
مدروكاريد السيكلوفيل	فيتام (ماركس) مالا (كاسب) يوسفنا ١				+++	++	+	صفر		صفر	+++	++

ملحوظة : +++ تأثير أكثر من ٩٠ ٪ من الطفيليات بالدواء .

++ تأثير ٥٠ - ٩٠ ٪ من الطفيليات بالدواء .

+ تأثير أقل من ٥٠ ٪ من الطفيليات بالدواء .

صفر لا تأثير للدواء (المقارنة)

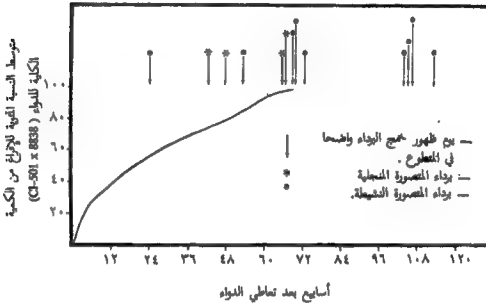
ذبة فيتام (ماركس) ذات مقاومة عالية للكارووكين والبيهيامين ، ذبة مالا (كاسب)
مقاومة للبيهيامين ، وذبة يوسفنا ١ حساسة للكارووكين والبيهيامين .

(١) من سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٥٢٩ لسنة ١٩٧٣ ، ومن سميت
وزيلاه (١٩٧٧) على أساس معلومات من الدكتور ك . هـ . بكمكان .

التحمل والسمية

للبروغوانيل سمية محدودة جدا عند استعماله بجرعات وقائية . ويمكن أن تسبب جرعة واحدة تقدر بـ ١٠٠٠ مغ يوميا اضطرابات بطنية ، وفقدانا للشهية ، وقهقا وإسهالا . ولكن لم يعد هذا الدواء يستعمل في العلاج .

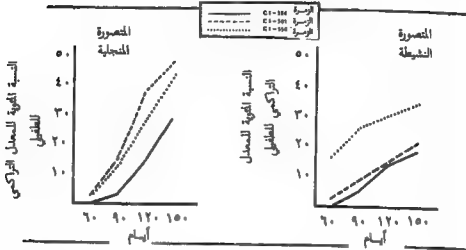
الشكل ١٨ — متوسط الإفراغ في البول في ٦ متطوعين ، والفعالية المضادة للجذاء في ١٣ متطوعا تعاطوا إمبرونات السيكلوغوانيل (CI-501 x 8838) في حقنة واحدة بالعضل تحتوي على ٣٥٠ مغ أو ٥ مغ / كغ من وزن الجسم^(١)



(١) تمّ تمريض كل متطوع مرة أو عدة مرات للذئبة تشيسون النشيطة أو ذئبة SR لجذاء المتصورة المنجلية بلدغة من الجرحى المصاب بالذئبة

المصدر : Contacos, P.G. et al. (1966) American journal of tropical medicine and hygiene, 15: 281.

الشكل ١٩ — مقارنة مدى استجابة كل من المتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة لأدوية مستخرجة في غينيا الجديدة^(١)



(١) الملللات التراكمية للطفيل ، حسب النوع ، من ٦٠ إلى ١٥٠ يوما بعد علاج ٣ مجموعات باميونات السيكلوغوانيل (CI-556) أو DADDS (CI-556) أو خليط منهما بنسبة ١ : ١ (CI-564)

المصدر Rieckmann, K.H. (1967) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 51:457.

موانع الاستعمال

لا توجد حالات يمنع فيها استعمال هذا الدواء إلا عند وجود ذراري مقاومة للبروغوانيل أو البيهيتامين (انظر الفصل الخامس) . ويحتمل أن تكون ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين مقاومة أيضا للبروغوانيل وألبهيتامين .

الأشباح الشائعة الاستعمال

- البروغوانيل : الهيدروكلوريد والخلات واللاكتات .
- الكلوروبروغوانيل : الهيدروكلوريد .
- السيكلوغوانيل : الأميونات .
- انظر الملحق ٣ .

البيهيثامين

الصيغة البنوية



مجال الفعالية في بداء الاسمان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites : يحتمل ألا يكون فعالاً .
 (٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر : يعتقد أن للبيهيثامين مفعولاً مضاداً لهذه الأشكال ، إلا أن مدى هذا المفعول لم يتحدد بعد .

(٣) الأطوار اللاجنسية بالدم : البيهيثامين فعال ضد هذه الأشكال في كل أنواع البداء ، فهو يؤدي إلى شفاء سريري فيها جميعاً وشفاء جذري في معظم حالات الإصابة ببداء المتصورة المنجلية . ولكن مفعول البيهيثامين بطيء وهو بالتالي لا يوصف لعلاج النوبات الحادة . وبالمقارنة بين الجرعات يعتبر البيهيثامين من أقوى الأدوية الكابتة المعروفة ، إذ يتحقق الشفاء الكبتي من بداء المتصورة المنجلية ، وأحياناً من بداء المتصورة النشيطة . ويبدو أن البيهيثامين يعمل عن طريق منع الانقسام النووي ، بالإضافة إلى ارتباطه بالإنظيم المختزل لثنائي هيدرو فولات ، وهو في ذلك يشبه البروغوانيل .

(٤) العرسيات gametocytes : لا يبدو أن للبيهيثامين أثراً على إنتاج العرسيات ، أو عدها ، أو على الشكل الخارجي لها . ولكن مفعول الدواء يؤدي إلى منع التكاثر التبويغي sporogony في البعوض فيما بعد ، مما يؤدي إلى تخفيض انتقال المرض على صعيد المجتمع .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : يحتمل ألا يكون فعالاً . وهذا الدواء ليس ناجماً في العلاج الجذري لبداء المتصورة النشيطة .

(٦) الفعالية العامة : البيهيثامين دواء فعال بصورة غير عادية ضد طفيليات الكريات الحمر ، وأهم خصائصه كما يلي : (١) تؤدي جرعة صغيرة تؤخذ مرة واحدة في الأسبوع إلى كبت تام لبداء الرئع ، وشفاء كبتي من بداء المتصورة المنجلية ، (٢) ونتيجة لفعالته

ككايح للتكاثر التوتحي فإنه يمنع انتقال البداء بواسطة البعوض ، (٣) وهو عديم الطعم ولذلك يسهل إعطاؤه للأطفال ، (٤) وثمنه غير مرتفع نسبيا . أما مساوئ البهيتامين فهي كاليلي :

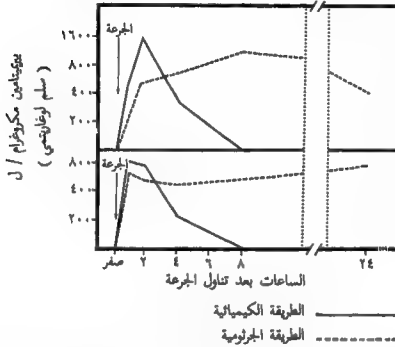
- (١) بطيء المفعول لدرجة أنه لا يستعمل في علاج النوبة الحادة في الشخص غير المتبع .
 - (٢) يمكن أن تنشأ مقاومة لهذا الدواء في الميدان في حالة تعاطي جرعات غير كافية منه .
- (انظر الفصل الخامس) .

الحرائك الدوائية

يمتص البهيتامين في الأمعاء ببطء نسبي ولكن بشكل تام ، ويصل تركيزه في الدم إلى الذروة خلال ساعتين تقريبا من تعاطيه بالفم . وبالرغم من أنه لا يتركز عادة في المصورة (البلازما) إلا أنه يرتبط على ما يبدو بالأنسجة وسوائل الجسم ، ولهذا فهو مديد المفعول . وقد ثبت أن الطرق الجرثومية (الميكروبيولوجية) لتحسين تركيز الدواء في مصّل الدم أكثر دقة من الطرق الكيميائية . ويؤدي تعاطي جرعة واحدة قدرها ١٠٠ مغ إلى وجود كميات من الدواء يمكن الكشف عنها في مصّل الانسان لمدة تزيد على الأسبوع ، ويؤدي ذلك إلى إفراغ مستمر للدواء في البول ، فيتم إفراغ ٢٠ — ٣٠٪ من الجرعة خلال أربعين ساعة (الشكل ٢٠) .

وقد بين علماء آخرون فيما بعد ، باستخدام طريقة استشرابية chromatographic أن البهيتامين يبقى في البلازما ويستمر إفراغه في البول لمدة تزيد على أربعة عشر يوما بعد تعاطي جرعة واحدة مقدارها ٢٥ مغ بالفم . وقد بينت دراسات المقايسة الحيوية الحديثة أن مستوى البهيتامين في البلازما ، المطلوب لمنع التكاثر التقسمي للمصورة المنجلية الحساسة للدواء يتراوح بين ١٠ و ١٠٠ ميكروغرام / ل (الشكل ٢١) . ويبقى هذا المستوى في البلازما لمدة أسبوع عقب تعاطي جرعة مقدارها ٢٥ مغ للوقاية . ووفقا للدراسات المخبرية التي تم إجرائها على ذرار متنوعة من المتصورة المنجلية ، فإنه بينا يكون لتركيز الدواء الذي يبلغ ١٠ ميكروغرام / ل من المصورة فعالية تامة ، يلزم تركيز قدره ١٠٠٠ ميكروغرام / ل أو أكثر لمكافحة النزاري المقاومة للدواء (انظر الجدول ٣) .

الشكل ٢٠ — مدى استمرار الفعالية المضادة للفولات في مصل الدم بعد اعطاء جرعتين مقدار كل منها ١٠٠ مغ من البيوتينامين في شخصين : المقارنة بين طريقتي المقايسة الكيميائية والجرثومية (الميكروبيولوجية)^(١)



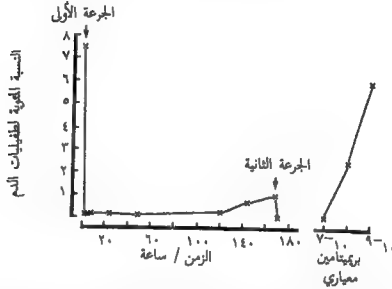
(١) المصدر : Goodwin, L. G. (1952) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 46: 485.

التحمل والسمية

للبيويتامين سمية محدودة في حالة تعاطيه بالجرعات الموصى بها . ويمكن أن يؤدي تعاطي جرعة مقدارها ٢٥ مغ يوميا لمدة طويلة (لعلاج داء المقوسات toxoplasmosis على سبيل المثال) إلى الإصابة بفقر الدم الضخم الأرومات ، ولكن سرعان ما تحدث هذأة عند وقف تعاطي الدواء . ويمكن مقاومة هذا المفعول بتعاطي حمض الفوليك .

وحيث إن قاعدة البيوتينامين عديدة الطعم فينبغي حفظ الدواء بعيدا عن متناول الأطفال . وقد سجلت عدة حالات من التسمم الحاد للأطفال تناولوا عددا كبيرا من الأقراص التي أمكنهم الوصول إليها .

الشكل ٢١ — تركيز البيهيتامين في المصورة (البلازما) في ٦ متطوعين
تعاطوا ٢٥ مغ مرة أسبوعياً^(١)



(١) حضرت حيث من المصورة (البلازما) الجسمة والخفلة إلى ٥٠٪ من التركيز الطبيعي للدم مع مرطبة المصورة المنجلى الحساسة للبيوتامين لمدة ٤٨ ساعة. وبعد ذلك استبدلت الطبقة الطالقة بمزعة (RPM 1640) المحفزة بـ ١٠٪ بلازما طبيعية ، ثم تلت ذلك فترة حضانة أخرى مدتها ٤٨ ساعة. وفي نهاية هذه المدة قلّرت مسعفات طقليات الدم في البهات المصورة ، وقررت بالنسب في مؤرج عرضت تحت نفس الظروف لتركيزات معلومة من الدواء.

معلومات غير منشورة قلّتها الكثير و.ج.ج. ريشلر

موانع الاستعمال

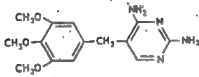
بالرغم من أن بعض الميفات تنصح بعدم تعاطي البيهيتامين أثناء الحمل بسبب التشوهات التي أحدثها في بعض حيوانات التجارب ، إلا أنه لم تسجل أية تشوهات ولادية مصاحبة لاستعمال البيهيتامين بالجرعة الموصى بها للوقاية من البذاء ، علماً بأنه يستعمل على نطاق واسع في بلدان كثيرة يتوطن فيها المرض منذ أكثر من عشرين سنة . ويبدو في الوقت الحاضر أنه يمكن استعمال البيهيتامين بأمان أثناء الحمل ، وأن خطر إصابة الجنين بالبذاء من أم تفنقر إلى الحماية يفوق أية خطورة نظرية لاستعمال البيهيتامين في الوقاية . ولا ينصح باستعمال البيهيتامين في الأماكن التي توطدت فيها ذرار من الطفيل تقاوم هذا الدواء أو البروغونيل (انظر الفصل الخامس) . وغالباً ما تقاوم ذراري المصورة المنجلى المقاومة للكلوروكين كلا من البروغونيل والبيهيتامين .

وبالنسبة للمصابين بالخلّة المنجلية أو فقر الدم المنجلي ، تعتبر الوقاية باستعمال البيهيتامين أو أي دواء آخر مضاد للداء ذات فائدة إيجابية . وإذا وقع الاختيار على البيهيتامين فإنه ينصح بإعطاء كمية إضافية من حمض الفوليك . فبينما يمنع حمض الفوليك فقدان المريض لحمض الفوليك فإنه لا يعطل مفعول الدواء المضاد للداء .

الأشاح الشائعة الاستعمال

يوصف البيهيتامين في الشكل القاعدي وليس الملح (انظر الملحق ٣).

ثلاثي الميتوريم



الصيغة البنائية

ثلاثي الميتوريم

٢ ، ٤ - ثنائي أمينو - ٥ -

(٣ ، ٤ ، ٥ - ثلاثي ميتوكسي بنزلة) بيهيتامين

مجال الفعالية في داء الاسان

- | | | |
|---|---|--|
| يحمل أن يكون ثلاثي الميتوريم نفس تأثير البيهيتامين ، ولكن المفعول الوحيد الذي تمت دراسته بدقة إلى الآن هو المفعول ضد أطوار الدم اللاجنسية . | } | (١) الحيوانات البوغية sporozoites : |
| | | (٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر : |
| | | (٣) أطوار الدم اللاجنسية : |
| | | (٤) الممرسات gametocytes : |
| | | (٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : |
- (٦) الفعالية العامة : ثلاثي الميتوريم كايح للإنتظيم المختزل لثنائي هيدرو فولات ، ولكن قابليته لهذا الإنتظيم في طفيليات الداء أقل بكثير من قابلية البيهيتامين أو السيكولوجوانيل ، مستقلب البروغوانيل . ولثلاثي الميتوريم قابلية عالية نسبيا للإنتظيم المختزل لثنائي هيدرو فولات في الجرثيم ، وبالتالي فهو يستعمل مع أحد السلفوناميدات ذات العمر النصفي القصير (سلفامتوكسازول) في علاج بعض الأمراض الجرثومية المقاومة للصادات antibiotics والتي يعدّ فعالا جدا في علاجها. وحيث إن ثلاثي الميتوريم فعالية سريعة ضد المصورة المنجلية فهو متوافر في توليفة مع أحد السلفوناميدات (السلفالين) للاستعمال كمضاد للداء.

الحرائك الدوائية

بعد تعاطي جرعة واحدة يصل تركيز الدواء في الدم إلى الذروة في خلال ٢ — ٣ ساعات ، وقد وصل التركيز في الدم إلى ٩.٥ مغ / ل بعد جرعة واحدة مقدارها ٨٠٠ — ١٢٠٠ مغ في ستة أشخاص . وكان العمر النصفى لثلاثي الميتريم في مصل الدم ١٦.٥ ساعة في الأشخاص الذين تعاطوا الجرعة الأصفر ، و ٢١.٣ ساعة في الأشخاص الذين تعاطوا الجرعة الأكبر . ويفرغ الدواء في البول بشكل رئيسي . ويوضح الجدول ٤ مقارنة لمفعول ثلاثي الميتريم ، والبيوتامين ، والسيكلوغوانيل المنشط للإنظيم المختزل لثلاثي هيدرو فولات المستخلص من الاشريكية القولونية *Escherichia coli* أو الكريات الحمر للفرعان الصغيرة أو المتصورة البرقية *P.berghei*

الجدول ٤ — كبح الإنظيم المختزل لثلاثي هيدرو فولات بواسطة مضادات البداء في الزجاج (١) *in vitro*

المكون	التركيز اللازم لتحقيق كبح الإنظيم من المصادر المختلفة بنسبة ٥٠٪ (10^{-8} مول / لتر)	
	الاشريكية القولونية	متصورة بيزي
بيوتامين	١٠٠	٢٥٠
سيكلوغوانيل	١٦٠	٢
ثلاثي الميتريم	< ١٠٠.٠٠٠	٠.٥
		٠.٣٦
		٠.١٠٥

(١) المصدر : فرون وزملاؤه ، ١٩٦٩ .

التحمل والسمية

يمكن أن يؤدي تعاطي جرعات يومية مقدارها غرامين إلى فقدان الشهية وغثيان وفيء . ويمكن التخفيف من هذه الأعراض بإعطاء ثلاثي الميتريم في جرعات مجزأة . والجرعة التي قدرها غرامين تفوق الجرعة المستعملة للوقاية من البداء أو علاجها ؛ وفيما عدا ذلك يُتحمل الدواء جيدا . وقد صاحب الاستعمال طويل الأمد لثلاثي الميتريم نقص طفيف في الكريات البيض. من النوع الذي يصحب عادة الاستعمال طويل الأمد للمواد الكابحة للإنظيم المختزل

لثنائي هيدرو فولات . وتحدث الجرعات الكبيرة تشوهات في حيوانات التجارب ، ويمكن الحد من هذه الآثار بتعاطي حمض الفوليك أثناء الحمل .

موانع الاستعمال

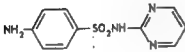
انظر التعليقات الخاصة بالبيرويتامين . وحيث إن الخيرة قد بينت سلامة استعمال البيرويتامين أثناء الحمل ، فإنه ينصح باستعمال هذا الدواء دون ثلاثي الميتوريم وذلك للسيدات اللائي في سن الإنجاب أو المعروف عنهن أنهن حوامل .

الأملاح الشائعة الاستعمال

يستعمل ثلاثي الميتوريم في شكله القاعدي . ولا ينصح باستعماله بمفرده ، بل مع السلفالين . (الصفحة ١٧٤) .

السلفوناميدات والسلفونات

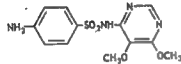
الصيغة البنوية



السلفاديازين

١ - ٢ - ٣ - بيرويدنيل سلفانيلاميد

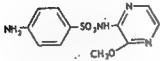
السلفادكسين



١ - ٢ - ٣ - ثنائي ميتوكسي - ٤ -

بيرويدنيل (سلفانيلاميد

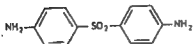
السلفالين



١ - ٢ - ٣ - ميتوكسي - ٤ - يورانيل -

سلفانيلاميد

الدابسون

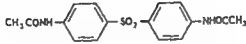


١ - ٢ - ثنائي أمينوثنائي فينيل سلفون

الأسيديامسون

٤ ، ٢ - ثنائي أسيتيل ثنائي

أمينو فينيل سلفون



مجال الفعالية ضد براءة الانسان

(١) الحيوانات البوذية sporozoites : غير فعالة .

(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر : يحتمل عدم نجاعة هذه المركبات ضد كل أنواع البرداء .

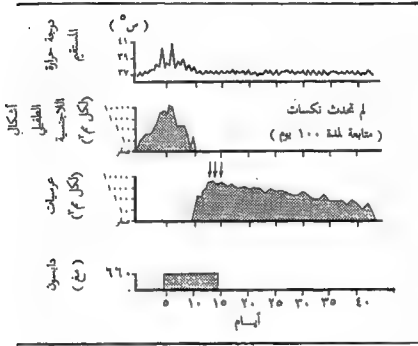
(٣) أطوار الدم اللاجنسية : لها فاعلية شديدة ضد الأطوار اللاجنسية للمتصورة المنجلية *P. falciparum* في الدم ولكن فعاليتها أقل ضد الأنواع الأخرى . ويمكن أن تؤدي إلى شفاء سريري clinical من برداء المتصورة المنجلية ، ولكنها لا تستعمل بمفردها حتى ضد هذه العدوى نتيجة لبطء مفعولها . وهي تعتبر مواد كابتة فعالة ، ولكن يجب أن لا تستعمل بمفردها لهذا الغرض نتيجة لسرعة ظهور المقاومة لها . كذلك فإنها تحدث تغيرات في الشكل الخارجي للمتقسمات schizonts النامية كذلك التي يحدثها البروغاوتيل.

(٤) المرسيات gametocytes : عند إعطاء هذه الأدوية بمفردها للمرضى المصابين ببراءة المتصورة المنجلية فإنها تحدث موجات من زيادة تكوين المرسيات (الشكل ٢٢) . ولكن هذه المرسيات قد لا تكون معدية (خائجة) للبعوض . وفي حالة برءاء القوارض التجريبية تبين أن هذه الأدوية مفعولا مبيداً للبروغاوتات الطفيلية في البعوض .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : غير فعالة . ولا تؤدي هذه الأدوية إلى شفاء جلري أو كابت من برءاء المتصورة النشيطة .

(٦) الفعالية العامة : لا يمكن لطفيليات البرءاء ، كغيرها من الجراثيم ، استخدام حمض الفوليك السابق التحضير ، وهي تحتاج إلى حمض بارا أمينو بنزويك كركيزة لاصطناعه ، وتعمل السلفوناميدات والسلفونات كمضادات منافسة لحمض بارا أمينو بنزويك . أما البيوتينامين والبروغاوتيل (وكذلك المركبات ذات الصلة) فإنها تكبح خطوة لاحقة في مسار اصطناع الفولات ، وهي الخطوة التي يقوم فيها الإنزيم المختزل لثنائي هيدرو فولات بدور الوسيط . وعند إعطاء السلفوناميدات أو السلفونات مع هذه المركبات فإنها قد تدعم مفعول

الشكل ٢٢ — فعالية مضاهي ثنائي أمينو ثنائي فينيل سلفون (DDS) بمفرده
ضد الذئبة الملائية (كامب) للمتصورة المنجلية
في شخص غير منيع^(١)



(١) تعاطى ٦٦٠ مغ يومياً لمدة ١٠ أيام يؤدي بقدر عظيم إلى إزالة طيفيات الدم اللاجسية ، وإشغاف الجفري ، ولكنه يؤدي إلى زيادة كبيرة في العرسيت في الدم: والمرض الذي تغلب على الدم في الأوقات المشد إلى الأسمه لم يصب بالسنوى.

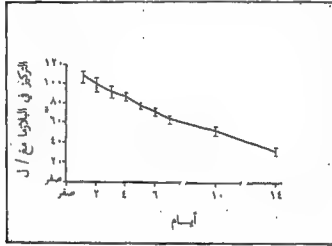
المصدر : Powell, R.D. et al. (1966) Proceedings of the third international pharmacology meeting. Sao Paulo, 1966, vol. 1, p. 39.

كأبحاث الإنظيم المختزل لثنائي هيدرو فولات . ويمكن أن تصل هذه المساعدة إلى درجة تجعل التوليفة فعالة ضد ضرر من الكائنات الحية مقاومة لكل من هذه الأدوية على حدة . وإذا استخدمت مركبات كل مجموعة بمفردها فسرعان ما تنشأ مقاومة لدى طفيليات الجذاء لها . وفيما يتعلق بالسمية فإن للسلفوناميدات والسلفونات مساوئ هذه المجموعة من المركبات بشكل عام (انظر ما يلي) .

المحرثات الدوائية

هناك تباين واضح في معدل امتصاص وإفراج مختلف السلفوناميدات عقب تعاطيها بالفم ، ويرجع ذلك إلى عدة عوامل منها درجة ارتباط هذه المركبات بالبروتين ودرجة استقلالها (أيضها) . وتفرغ هذه الأدوية في البول بشكل رئيسي كمستقلبات . والدواءان المستعملان حالياً ضد البزء هما السلفاداكسين (الشكل ٢٣) والسلفالين ، ولكليهما عمر نصفي طويل في الإنسان .

الشكل ٢٣ - تركيز السلفاداكسين في المصورة (البلازما) في حالة المتصورة المنجلية^(١)



(١) تركيز السلفوناميد الحر (متوسط التركيز \pm خطأ معياري) بعد إعطاء جرعة واحدة بالفم مقدارها غرام سلفاداكسين لـ ١٥ مريضاً مع البهيميتامين والكينين. ويبلغ متوسط العمر النصفى في البلازما ٢٠٠ ساعة تقريبا ، وبذلك ظل الإفراج البطيء للدواء في البول.

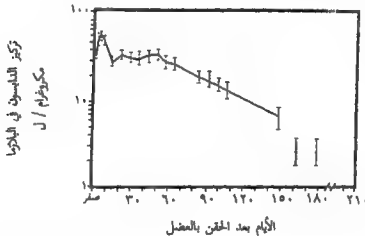
المصدر: Brooks, M.H. et al. (1969) Clinical pharmacology and therapeutics, 10: 85.

ويقدر العمر النصفى للسلفاداكسين بـ ١٠٠ - ٢٠٠ ساعة ، ولا يستقلب سوى نسبة صغيرة من الدواء ، إذ يستقلب حوالي ٥% إلى ٤ - أستيل ، و ٢ - ٣% إلى الغلوكورونيد . والسلفالين من السلفوناميدات التي لها عمر نصفي طويل في الإنسان (٦٥ ساعة) . ويستعمل هذان المركبان في توليفة ثابتة مع البيهيتامين (انظر الفصل السادس) الذي له أيضا عمر نصفي طويل .

والدايسون ، وهو من السلفونات ، يمتص جيداً بعد تعاطيه بالفم ، ويصل تركيزه في مصل الدم إلى الذروة خلال ٣ — ٦ ساعات . ويقدر متوسط العمر النصفى للدايسون بعد تعاطي جرعة واحدة بالفم بحوالي ٢٨ ساعة . أما ثنائي أستيل دابسون فلا يذوب في الماء بسهولة وعند حقنه بالعضل في الإنسان وجد أن الجرعة مقدارها ٣٠٠ مغ متوسط عمر نصفه يبلغ ٤٢٫٦ يوم . ويذوب الأسيديايسون ببطء من موضع الحقن وتنتزع منه مجموعة الأستيل ويتحول إلى وحيد الأستيل والمركب الأصلي ، وكلاهما فعال .

وقد بينت الدراسات الحديثة أن هناك عاملاً وراثياً يتحكم في المعدل الذي تم به أستلة السلفوناميدات في مختلف الأفراد ، ويكون معدل انخفاض فعالية الدواء أعلى في الأشخاص سريعى الأستلة منه في الأشخاص بطيئى الأستلة . ويفسر هذا العامل ، وليس نمو طفيليات مقاومة للدواء ، بعض القصور الظاهري لهذه الأدوية في حالات برداء المتصورة المنجلية . ومازال هذا الفرض محل جدل من قبل بعض العلماء المولوق بهم . وحيث إن استقلاب (أيضاً) السلفونات يتم بطرق مختلفة ، فإن هذا العامل لا يقوم بأي دور في حالة الدايسون والأسيديايسون (الشكل ٢٤) .

الشكل ٢٤ — معدل انخفاض التركيز في مصورة (بلازما) الإنسان بعد الحقن بالعضل لجرعة واحدة من الأسيديايسون مقدارها ٣٠٠ مغ^(١)



(١) يمثل الخط السميك متوسط التركيزات \pm خطأ معياري في خمسة رجال خلال الأيام صفر إلى ٥٧ ، أربعة رجال خلال الأيام ٦٤ إلى ٢٢٢ .

المصدر : Glazko, A.J. et al. (1968) American journal of tropical medicine and hygiene, 17: 465.

التحمل والسمية

يُحمل السلفاداكسين والسلفالين جيذا كقاعدة عامة إذا تم تعاطيها بالجرعات الصحيحة . ولكن ككل السلفوناميدات فإنهما ربما يحدثان آثارا جانبية في بعض الأفراد . وأحيانا تحدث تفاعلات جلدية تأخذ شكل الشرى urticaria . ونادرا ما يحدث تفاعل أكثر خطورة من نوع ستيفنس — جونسون وذلك في حالة تعاطي جرعات كبيرة . وتعتبر التأثيرات الضارة على جهاز تكوين الدم قليلة بشكل عام ، وتنحصر في شكل انخفاض طفيف في عدد الكريات المحببة . كما لوحظ حدوث تأثيرات أكثر خطورة في شكل نقص شديد في الكريات البيض . ويجدر بالذكر أن لهذه المركبات عمرا نصفيا مديدا ، وأنها تستعمل بجرعات أصغر بكثير من جرعات السلفوناميدات الأقدم التي يتم إفراغها بسرعة .

وتؤدي السلفوناميدات والسلفونات إلى سرعة انحلال الدم في الأشخاص الذين يعانون من عوز في نازعة هيدروجين الفلوكوز ٦ — فسفات G6PD كما تؤدي أيضا إلى حدوث الميتموغلوبينية في الأشخاص الذين يعانون من عوز وراثي في الإنزيم المخزن لثنائي فسفات الأدينوزين النوي . وحيث إن اليهاكين يمكن أن يحدث نفس هذه الآثار فمن الواجب توخي عناية خاصة في حالة تعاطي السلفوناميدات أو الدابسون مع اليهاكين سواء بالتتابع أو في نفس الوقت (انظر الشكل ١٢) .

موانع الاستعمال

لا ينصح بإعطاء السلفوناميدات والسلفونات لأشخاص لديهم حساسية لها ، ولا للأطفال غير مكتملي النمو أو حديثي الولادة أثناء الشهر الأول من العمر . وبالرغم من عدم الإبلاغ عن حدوث تشوهات ولادية نتيجة لاستعمال السلفاداكسين أو السلفالين إلا أنه ينصح ، بشكل عام ، بتجنب تعاطيها أثناء الأشهر الثلاثة الأولى للحمل (انظر الصفحة ١٥٥ فيما يختص بالبيوتامين) . ويبدو أن السلفونات خالية من هذا الخطر المحتمل .

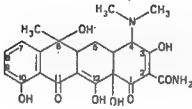
الأصلاح الشائعة الاستعمال

تستخدم السلفوناميدات والسلفونات في صورة قاعدية (انظر الملحق ٣) .

التراسيكلينات (١)

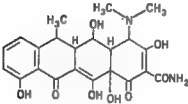
الصيغة البنوية

التراسيكلين



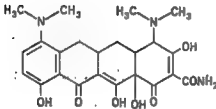
٤ — ثنائي ميثيل أمينو — ١ ، ٤ ، ٤ ، ٤ أ ،
٥ ، ٥ ، ١١ ، ٦ ، ١٢ — ثنائي هيدرو —
٣ ، ٦ ، ١٠ ، ١٢ ، ١٢ — حماسي
هيدروكسي — ٦ — ميثيل — ١ ، ١١ — ثنائي
أوكسو — ٢ — نفتاسين كربوكساميد

الدوكسيسيكالين



٤ — ثنائي ميثيل أمينو — ١ ، ٤ ، ٤ ، ٤ أ ، ٥ ،
٥ ، ١١ ، ٦ ، ١٢ — ثنائي هيدرو — ٣ ،
٥ ، ١٠ ، ١٢ ، ١٢ — حماسي هيدروكسي —
٦ — ميثيل — ١٠ ، ١١ — ثنائي أوكسو — ٢
— نفتاسين كربوكساميد

الميتوسيكالين



٤ ، ٧ — مكرر (ثنائي ميثيل أمينو) — ١ ،
٤ ، ٤ ، ٤ ، ٥ ، ٥ ، ١١ ، ٦ ، ١٢ — ثنائي
هيدرو — ٣ ، ١٠ ، ١٢ ، ١٢ — رباعي
هيدروكسي — ١ ، ١١ — ثنائي أوكسو — ٢
نفتاسين كربوكساميد

(١) تشمل بعض المركبات الأخرى مثل الدوكسيسيكالين والميتوسيكالين .

مجال الفعالية ضد برداء الانسان

(١) الحيوانات البوغية sporozoites : فعاليتها غير معلومة .

(٢) الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر : للتتراسيكلينات فعالية ضد أشكال طفيلي المتصورة المنجلية خارج الكريات الحمر حتى لدى بدء تعاطي الدواء بعد مرور مدة تصل إلى أربعة أيام بعد لدغة معدية . ولكن استخدام الصلادات antibiotics في الوقاية السببية من البرداء لا يشار به ، على أساس أن هذه المركبات يجب أن تخصص للعلاج في الظروف الخاصة المبينة فيما بعد (رقم ٦ أدناه) . ولم يدرس مفعول التتراسيكلينات ضد الأطوار الأولية خارج الكريات الحمر لأنواع أخرى من برداء الانسان دراسة كافية . وقد أظهر التتراسيكلين فعالية ضد المتصورة النشيطة في الشبانزي ، والمتصورة السنيومولجية P.cynomolgi في القرد .

(٣) أطوار الدم اللاجنسية : للتتراسيكلينات مفعول مبيد للمتقسمات schizontocidal في المتصورة المنجلية في الدم ، بما في ذلك حالات الإصابة بمرار مقاومة لمركبات ٤ — أميتوكينولين ، وكابحات الإنزيم المختزل لتثاني هيدرو فولات . ويمكن استعمال التتراسيكلينات في حالة برداء المتصورة المنجلية المقاومة لها . ولكن نظرا لأن الشفاء من الحمى والطفيلمية parasitaemia يتم ببطء فإنه يجب استعمالها دائما مع الكينين . ولم يتم التحقق التام من قيمة التتراسيكلينات كمواد مبيدة للمتقسمات في الدم بالنسبة للأنواع الأخرى لبرداء الانسان .

(٤) العرسيات gametocytes : لا يبدو أن للتتراسيكلينات مفعولا مبيدا للعرسيات في حالة المتصورة المنجلية ، ولا تتوافر أية معلومات بالنسبة للأنواع الأخرى للبرداء .

(٥) الأطوار الكامنة خارج الكريات الحمر : يبدو أن التتراسيكلينات لا تؤدي إلى شفاء جذري من برداء المتصورة النشيطة .

(٦) الفعالية العامة : تعتبر التتراسيكلينات مضادات قوية للجراثيم ، ويجب أن يقتصر استعمالها بقدر الإمكان على علاج العدوى الجرثومية الناتجة عن كائنات حية ثبتت حساسيتها للتتراسيكلينات . وليس من الضروري علاج أي نوع من البرداء بالصلادات (المضادات الحيوية) سوى المتصورة المنجلية ، وحتى في هذه الحالة لا تستعمل التتراسيكلينات إلا ضد اللاراري المعروف أنها مقاومة لمضادات البرداء المعيارية مثل الكلوروكين ، وذلك عندما : (١) لا يتوافر علاج آخر (مثل الكينين أو السلفادكسين —

بيويتامين (٢) يعرف عن المرض حساسيته المفرطة للسلفوناميدات أو (٣) لا يستجيب المرض استجابة كافية للعلاج بتوليفات من السلفوناميد والبيويتامين .

وتعوق التتراسيكلينات عملية اصطناع البروتين في الجراثيم ، ويحتمل أن يكون ذلك بمنع تكوين الرابطة الببتيدية . ولم تتحدد بعد طريقة العمل الأساسية للتتراسيكلينات ضد طفيليات البداء .

السدواسيات

معظم التتراسيكلينات مواد بلورية لها صفات مزدوجة كقاعدة أو كحمض ، وهي شحيحة الذوبان في الماء . وأملاح الهيدروكلوريد لهذه المواد أكثر قابلية للذوبان ، وهي التي تستعمل بصفة أساسية في العلاج . وتختلف درجة ثبات هذه المركبات بشكل ملحوظ وبم امتصاصها في جميع أجزاء القناة الهضمية ، إلا أنه لا يمتص سوى جزء فقط من الدواء . والشكل البياني لتركيز الدواء في الدم يتمثل في منطقة مستوية لا يتغير فيها تركيز الدواء بعد ارتفاع بطني لمدة ٣ - ٤ ساعات ، يليه انخفاض بطني أيضا . وتفرغ التتراسيكلينات بدون استقلاب (أبيض) في كل من المراءة والبول . ويمثل الإفراغ في البول حوالي ٢٠٪ من جرعة متوسطة تعطى بالضم . ويمكن تعاطي محاليل مناسبة منها بالتسريب البطني .

وتعتمد الحرائك الدوائية للتتراسيكلينات على المركب المستعمل ، ويمكن مراجعة تفاصيل ذلك في المراجع الأساسية (جارود وزملاء ١٩٧٣ ، جودمان وجيلمان ١٩٧٥) .

التحمل والسمية

يحتمل أن يسبب استعمال التتراسيكلين بالجرعات المستعملة أحيانا في علاج البداء (مثلا ٢٥٠ مغ ٤ مرات يوميا لمدة تصل إلى ٧ أيام) الغثيان والقيء والإسهال . وتعطى المركبات الأحدث مثل الدوكسيسيكليين والمينوسيكليين في جرعات أصغر وتُحتمل هذه المركبات تحملا أفضل بوجه عام .

وللتتراسيكلينات أحيانا تأثيرات ضارة أكثر خطورة على الجلد والأغشية المخاطية والقناة الهضمية . ويحتمل ترسب مركبات التتراسيكلين في الأسنان النامية والعظام ، وبالتالي يجب ألا تعطى للسيدات بعد الشهر الرابع من الحمل ولا لصفار الأطفال .

وهناك حالات أخرى لا ينصح فيها باستعمال التتراسيكلينات والصادات antibiotics ذات الصلة في علاج البداء وسوف نتناول هذه الحالات في الفصل السادس .

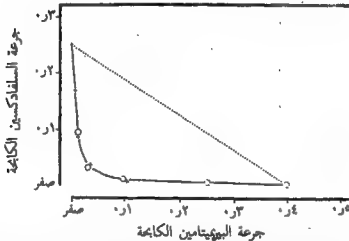
التوليفات المتآزرة للمركبات المضادة للبرداء

ببذة عامة

سبقنا الإشارة إلى المفعول المتآزر ضد طفيليات البرداء في حالة تعاطي أحد السلفوناميدات أو السلفونوات بالإضافة إلى دواء كابح للإنزيم المختزل لثنائي هيدرو فولات . ومن السهل مشاهدة هذا المفعول في نماذج من حيوانات التجارب (الشكل ٢٥) .

ويمكن أن يصل المفعول المتآزر إلى درجة عالية تجعل التوليفة فعالة ضد ذرار من التصورات مقاومة لكل من الدواءين على حدة . وهناك فائدتان إضافيتان لهذه التوليفات وهما : (١) استعمال جرعة مخفضة من كل من الدواءين ، (٢) أن الاستعمال الدائم لهذه التوليفات سواء في أفراد أو مجتمعات يقلل من احتمال ظهور مقاومة للأدوية المكونة لها من جانب الطفيل . ويحتمل أن تكون التوليفة أكثر فعالية من كل مكون على حدة ضد أطوار معينة (مثلاً طور المتقسمات قبل مرحلة الكريات الحمر في التصورة الشبيطة) (الشكل ٢٦) .

الشكل ٢٥ — تقوية المفعول الكابح للسلفادكسين مع البيهيتامين ضد التصورة البردية P.berghei في الفئران^(١)



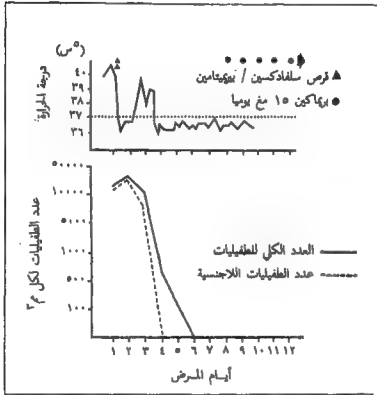
(١) يمثل كل من الاحداثين الرأسي والأفقي المرحلت البوية بالمليفرام / كغ التي أعطيت لمدة أربعة أيام متعاقبة . وقد رسم الشكل البياني من القيم التي تم حسابها للمرحلة الكافية لـ ٩٠٪ (BD₉₀) والتي تم الحصول عليها عندما أعطيت جرعة ثابتة من السلفادكسين مع جرعات مختلفة من البيهيتامين (+) أو جرعة ثابتة من البيهيتامين مع جرعات مختلفة من السلفادكسين . وإذا كانت القمالية من النوع المضطرب البسيط لكائن هذه القمالة على الخط غير المتصل أو قريبة منه . وللحقى الواقع أسفل هذا الخط بدرجة واضحة يدل على جرعة ملحوظة من المتآزر الدوائي .

المصدر : Peters, W. (1968) Annals of tropical medicine and parasitology, 62 : 488

انتقاء التوليفات

من الأهمية بمكان أن يكون العمر النصفى لكل مكون على حدة للتوليفات المتآزرة هو متاثلاً بقدر الإنسان . كما يجب أن تعطى المكونات بأفضل نسب . وينبغي الاعتراف بأن كلا الشرطين لم يتم تحديده بدقة بالنسبة لمعظم التوليفات الملخصة في الجدول ٥ .

الشكل ٢٦ --- مدى استجابة طفيليات المتصورة النشيطة بالدم ،
في معرض من سومطرة^(١)



(١) تماثل توليفة من غلام سلفادوكسين و ٥٠ مغ بيكيتامين في جرعة واحدة. يلاحظ أن عدد الطفيليات اللاجسية يزيد لمدة ٢٤ ساعة بعد أخذ الدواء. كما لوحظت مرحلة متأخرة غير كاملة من الأنترف trophozoites أو ما قبل المتقسمات preshizonts بعد ٤٨ ساعة.

المصدر : Ebisawa, I. et al. (1974) Japanese journal of experimental medicine, 44:151.

الجدول ٥ - الأعمار النصفية المقدرة للمركبات المستعملة في التوليفات
المقارنة ونسب مكوناتها

النسبة	العمر النصفى	المكوّن
١ إلى ٢٠	٩٦ - ١٩٢ ساعة ١٠٠ - ٢٠٠ ساعة	الهيرويتامين + السلفادكسين
١ إلى ٢٠	٩٦ - ١٩٢ ساعة ٦٥ ساعة	الهيرويتامين + السلفالين
١ إلى ٨	٩٦ - ١٩٢ ساعة ١٧ - ٣٣ ساعة	الهيرويتامين + الدابسون
٢ إلى ١	> ١٦٥ ساعة ٦٥ ساعة	ثلاثي الميثوبريم + السلفالين
١ إلى ١	١٠٠ - ١٤٠ يوما ٤٣ يوما	امبونات السيكلوغوانيل + الأسيدابسون
٨ إلى ١	٩ ٢٤ ساعة ١٧ - ٣٣ ساعة	البروغوانيل + الدابسون

وعندما يكون العمر النصفى لكل من الدوائين المكونين للتوليفة غير متقارب بدرجة معقولة ، يجب حساب معدل تعاطي التوليفة للوقاية تبعا للعمر النصفى للمكون الأسرع إفراغا ، مع الأخذ في الحسبان أنه بمجرد أن ينخفض تركيز هذا المكون إلى ما دون المستوى الفعال فإن الوقاية تعتمد اعتيادا كليا على المكون الآخر .

التحمل والسمية

انظر الفقرات الخاصة بالمكونات الفردية . يحتمل الجسم بشكل ملحوظ التوليفات المكونة من البيهيتامين مع السلفاداكسين ، أو السلفالين ، أو الدابسون إذا ما استعملت بالجرعات الموصى بها سواء في الوقاية أو العلاج . وقد لوحظ أحيانا حدوث بعض الآثار الجانبية من النوع المتوقع بالنسبة للمكونات الفردية مثل الصداع ، والغثيان ، والقيء . ونادرا ما لوحظت حالات حساسية جلدية . وفي بعض الأحيان يصاحب الاستعمال الطويل الأمد لهذه التوليفات في الوقاية انخفاض طفيف في عدد كريات الدم البيض . ويهود عددها إلى الحالة الطبيعية بتعاطي حمض الفوليك أو بوقف تعاطي هذه الأدوية . وقد زادت فعلا قيم مكداس الدم hematocrit أثناء بعض الدراسات المبدئية . ويحتمل أن يرجع ذلك ولو جزئيا إلى الحد من وجود طفيليات الجذاء (الملاريا) في الدم وتحلل الدم المصاحب لها

موانع الاستعمال

انظر المكونات الفردية .

الأملاح الشائعة الاستعمال والمعلومات الفيزيائية

انظر الملحق ٣ .

الفصل الرابع

مضادات جديدة للبرداء قيد التطوير

التجاهات عامة

تناقص إنتاج مضادات جديدة للبرداء تناقصا شديدا بعد إدخال الكلوروكين في علاج كل أنواع البرداء والوقاية منها ، واستخلام اليربماكين في الشفاء الجليدي من الانتكاسات . وفي أوائل الستينات كان اكتشاف ذرار من المتصورة المنجلية *P.falciparum* مقاومة للكلوروكين دافعا على الاهتمام مجددا بالمعالجة الكيميائية للبرداء . وقد قامت عدة حكومات وهيئات خاصة ببحوث دوائية جديدة . وفي السنوات الأخيرة حاول البرنامج الخاص للبحوث والتدريب في مجال الأمراض المدارية ، التابع لبرنامج الأمم المتحدة الإنمائي ، والبنك الدولي ، ومنظمة الصحة العالمية ، توفير ساحة لتبادل المعلومات بين هذه الجهات . وبالإضافة إلى ذلك يدرس البرنامج الخاص إمكانية تحسين الأدوية الموجودة حتى يمكن تعاطيها على نطاق جموعي ، وزهادة تطوير الأدوية الجديدة بمجرد معرفتها .

وهناك خلاصة لكثير من البحوث التي أجريت على مركبات جديدة مضادة للبرداء في تقرير المجموعة العلمية التابعة لمنظمة الصحة العالمية عن المعالجة الكيميائية للبرداء (١٩٧٣) ، وفي تقريرين لاجتماعين عقدا عن المعالجة الكيميائية للبرداء نظمتهما البرنامج الخاص آنف الذكر (١ ، ٢) . ولا يجدر بالذكر هنا سوى القليل من هذه الدراسات ، وينبغي للقرائء المهتم بالموضوع الرجوع إلى التقارير الأصلية .

ويبدو أن التطورات المشجعة أكثر من غيرها في مجال المضادات الجديدة للبرداء تحدث في إطار البرنامج البحثي الواسع الذي ترعاه حكومة الولايات المتحدة الأمريكية . ومنذ عام ١٩٦٣ ، عندما بدأ برنامج بحوث البرداء التابع للجيش الأمريكي ، تم اختبار النشاط المضاد للبرداء لأكثر من ٢٥٠ ٠٠٠ من المركبات الكيميائية المختلفة . وظهرت لنحو ٣٪ أو ٧٥٠٠ مركب من هذه المركبات فاعلية قوية في النماذج الحيوانية الاختبارية الأولية .

(١) تقرير الاجتماع الأول لمجموعة العمل الخاصة بالمعالجة الكيميائية للبرداء .

(رقيقة غير منشورة لمنظمة الصحة العالمية : TDR/CM/76.1)

(٢) تقرير مجموعة العمل العلمية الثانية للمعالجة الكيميائية للبرداء .

(رقيقة غير منشورة لمنظمة الصحة العالمية : TDR/CHEMAL-SWG (2)/78.3)

والطرق المستخدمة في هذا البرنامج البحثي الموسع مثيرة للاهتمام ، حيث يتم اختبار المركبات مبديًا عن طريق قسم العلاجات التجريبية بمعهد والتر ريد للبحوث التابع للجيش الأمريكي ، على أساس نتائج الدراسات الخاصة بالفعالية ضد البداء في النظم الاختبارية الأولية والثانوية ، مع توجيه عناية خاصة للفعالية ضد الذراري المقاومة من المتصورات *plasmodia* البشرية في القرد الأصم *Aotus trivirgatus* وفي الزواج *in vitro* . ومتى أمكن فإنه يجري تقييم العديد من المركبات المتشابهة من حيث التركيب في نفس الوقت ، واختيار المركب الأكثر فعالية . وبعد ذلك يتم تحضير كمية من المركب المنتقى ، ثم تجري مقاسة مستقلة لتقييمه من ناحية التركيب والنقاوة والثبات .

وتجري دراسات التحمل الحاد وتحت الحاد في نوعين من الحيوانات على الأقل . وفي بعض الأحوال تدل نتائج الدراسات والحبة السريرية *clinical* الروتينية المتعلقة بالمركبات المتشابهة على الحاجة إلى إجراء دراسات دوائية خاصة تضم اختبار السمية الضوئية والتأثير السمي على الجهاز القلبي الوعائي . وهم بعد ذلك تقييم معلومات المرحلة قبل السريرية لتحديد النسبة بين الخطر والفائدة المتعلقة بالمركب . وعند التوصية بإجراء اختبارات في الإنسان لابد من وضع جدول لتقدير الجرعات والدراسات السريرية والفحوص المخبرية الخاصة بالمركب بصفة فردية . وتراجع بعد ذلك جميع المعلومات بمعرفة أربع مجموعات من العلماء ، بحيث تدرس إحدى هذه المجموعات الجوانب الأخلاقية لهذه الدراسات ، للتحقق من أن الأشخاص الذين يشملهم البحث على معرفة تامة به ويوافقون بكامل إرادتهم عليه . كما يجب رصد نتائج التجارب بصفة مستمرة . وتقرّ المركبات التي تبدي فعالية علاجية أكبر أو سمية أقل بالمقارنة بالأدوية الموجودة فعلا باختبارات أخرى .

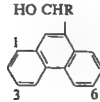
وبحلول عام ١٩٧٩ كان قد تم اختبار ٤٣ مركبًا كيميائيًا مختلفًا وأربع توليفات من المركبات المختلفة للاختبار السريري . وقد أبدت مئات عديدة أخرى من المركبات درجات متفاوتة من الفعالية في واحد أو أكثر من النظم الاختبارية ، ولكن تم انتقاء المركب الأكثر فعالية فقط من كل مجموعة من المركبات .

وكان من شأن إسهال العديد من المركبات التي خضعت للاختبارات نتيجة لوجود دليل على عدم تحملها ، أو الاكتشاف المستمر لأدوية أكثر فعالية ، أن أدى إلى صرف النظر عن الأدوية الضعيفة الفعالية . وليس من الممكن حاليًا التنبؤ بالمركبات التي سوف تضم في النهاية إلى قائمة مضادات البداء التي يعتمد عليها .


إن هذا الاستعراض سوف يقتصر على مناقشة بعض الأصناف الكيميائية للأدوية الأكثر نشاطاً ، كما سيتم فيه تقديم معلومات عن أدوية معينة فقط يرى أنها تمثل الأصناف التي تنتمي إليها .

وتشمل مناقشة الصفات المميزة للعديد من المضادات الجديدة للبداء جداول تبين مدى تأثير المركبات المنتقاة على المتصورات . ويمثل الرمز (SN) الرقم المسلسل في مسح الأدوية المضادة للبداء ١٩٤١ — ١٩٤٥ ، كما أن الرمز (WR) يشير إلى التسمية المختصرة التي يعينها معهد والتر ريد للبحوث التابع للجيش الأمريكي للمركبات المختارة . وجميع البدائل البنوية غير المحددة يشار إليها بحرف H . وقد تم حساب متوسط الجرعات الشافية لنصف الفئران (ج.ش. ٥) من الجزء المستقيم في العلاقة البيانية بين الجرعة والاستجابة للفعالية المضادة للبداء ضد المتصورة البرغية P.berghei في الفئران . وبالمثل تم حساب الجرعات الشافية للنصف بالنسبة للقرود الأصم (ج.ش. ٥) على أساس الفعالية المضادة للبداء ضد المتصورة المنجلية P.falciparum في هذه القرود . أما الجرعة الشافية بالنسبة للإنسان فتعني الجرعة الكاملة اللازمة للمفعول الشافي ضد المتصورة المنجلية . وتدل الفراغات البيضاء على أن الدواء لم يختبر في ذلك النظام .

مركبات ٩ - فينانتريسن ميتانول



نح ش. ه الأولى نج ش. ه للقرود الجرعة
للغار الأصمغ الشافية
للإنسان

الدواء	مركبات الاستبدال	(مغ/كغ) . (مغ/كغ)	(غ/فرد)
SN 8867	$R = CH_2N[(CH_2)_8 CH_3]_2$	٤٥٨	
SN 9160	$6 = Cl; R = CH_2N[(CH_2)_6 CH_3]_2$	٦٤٠	
WR 33063	$6 = Br; R = CH_2N[(CH_2)_6 CH_3]_2$	٤٦٢	٤٣٠٠ ٩ر٦
WR 122455	$3 = CF_3; 6 = CF_3; R = $ 	٣٠ر٤	١٦ر٧ ١ر٤
WR 171669	$1 = Cl; 3 = Cl \quad 6 = CF_3$	١٥ر٠	٥٨ر٢ ٣ر٠
$R = (CH_2)_2N(C_4H_9)_2$			

١ - نبذة عامة : تم اختبار الفعالية المضادة للجذاء لخمس من مركبات الفينانتريسن ميتانول في الإنسان . واختبر المركبان الأولان (SN 8867, SN 9160) ضد برداء المتصورة النشيطة p.vivax المحدث في دم متطوعين أثناء الحرب العالمية الثانية ، ووجد أنهما فعالية جيدة في إبادة لتقسيمات schizonticidal في الدم . واختبر الدواء الثالث (WR 33 063) ضد برداء المتصورة المنجلية المقاومة للدواء والمكتسبة طبيعيا في فيتنام وتايلاند ، ووجد أنه ذو مفعول سريع ويفوق أى مضاد للجذاء بمفرده من الأدوية التي كانت متاحة في ذلك الوقت ضد هذه البرازي المقاومة . أما الدوائيان الرابع والخامس (WR 122 455 و WR 171 669) فقد اختبرا فقط في أشخاص متطوعين ، وأبدى كل منهما فعالية أقوى ضد برداء المتصورة المنجلية العديدة المقاومة .

٢ - مجال الفعالية : لمجموعة الفينانترين ميثانولات فعالية ضد أطوار النمو داخل الكريات الحمر بالنسبة لجميع الأنواع التي أجريت عليها الاختبارات . وهذه المركبات غير فعالة ضد الأشكال الموجودة خارج الكريات الحمر . وقد تبين من الدراسات التي أجريت في الزواج *in vitro* على أشكال المتصورة المنجلية الموجودة داخل الكريات الحمر عدم وجود مقاومة متصالية في الذراري المقاومة لمضادات الجذام الشائعة الاستعمال .

٣ - السمية : بصفة عامة يتحمل الإنسان أدوية الفينانترين ميثانولات بصورة جيدة . وتعتبر أعراض الجهاز الهضمي مثل المعص البطني أو الغثيان ، أو الإسهال ، السبب المعتاد لتحديد الجرعة . وبالرغم من أن بعض مشتقات الفينانترين ميثانول ، ثبت أنها تسبب التسمم الضوئي *photo toxicity* في الحيوانات ، إلا أن هذا التأثير لم يلاحظ في حالة اختبار بعض الأدوية المعنية من هذه المجموعة في الإنسان . ومع ذلك فقد ظهر طفح جلدي في ثلاثة أشخاص عند اختبار أول مشتقات الفينانترين ميثانول (SN 8867) .

٤ - الدوائيات : يبدو من الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن مشتقات الفينانترين ميثانول ضعيفة الامتصاص ، أو أنها تفرغ بكثرة في المرات . ويظهر الجزء الأكبر من الجرعة الفعوية في البراز . كما يبدو أن العمر النصفى للمركب WR 122 455 أطول إلى حد ما ، ويستمر تركيزه القابل للقياس في المصورة (البلازما) لعدة أيام في الحيوانات . ولم تجر دراسات على الحرائك الدوائية لهذه المركبات .

٥ - النتائج السريرية : ظهرت للدواء WR 33 063 ، الذي يعطى بجرعات يومية مقدارها ١٦ غ لمدة ٦ أيام فعالية متائلة في متطوعين مصابين بضرر من المتصورة المنجلية حساسة للدواء . كما تم شفاء حوالي ٨٠٪ من متطوعين مصابين بضرر عديدة المقاومة . وباستعمال جرعات أكبر قليلاً أمكن علاج جميع المرضى الثلاثة عشر في جنوب شرق آسيا من برداء المتصورة المنجلية المكتسبة طبيعياً ، والتي لم يمكن علاجها باستعمال مقررات متعددة من الأدوية المعيارية . وأوضحت الدراسات التي أجريت على مرضى نصف ميتينج أو عديمي المناعة في جنوب شرق آسيا أنه ينجم عن استعمال مقرر علاجي واحد متوسط معدل شفاء قدره ٩٠٪ .

وقد تم تقييم المركبين WR 122 455 و WR 171 669 فقط في متطوعين ذوي عدوى محدثة . وكانت لجرعات يومية تقدر بـ ٥٠٠ مغ من WR 122 455 ، أو غرام واحد من WR 171 669 لمدة ثلاثة أيام أو أكثر فعالية متائلة في الشفاء من برداء المتصورة المنجلية المقاومة للدواء في العدد القليل من المتطوعين الذين اختبرت هذه الأدوية فيهم

مركبات ٤ - كيتولين ميتانول



الجرعة	ج ش. ٥٠	ج ش. ٥٠	الدواء	مركبات الاستبدال	(مغ/كغم) (مغ/كغم) (غ/فرد)
البشائية	للقرود	الأولية			
للإنسان	الأصمغ	للنقر			
١٨	٤٦٠		SN 10275	$\text{Cl}; 8 = \text{Cl}; 2 = \text{C}_6\text{H}_5; \text{R} = \text{---} \text{N} \text{---}$	
١٩٥	٢٩٧	١٣٠	الكينين	$6 = \text{CH}_3\text{O}; \text{R} = \text{---} \text{N} \text{---} \text{CH} = \text{CH}_2$	
٤٨	١١٤	٣٤٧	WR 30 090	$6 = \text{Cl}; 8 = \text{Cl}; 2 = \text{---} \text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2 \text{---}$ $\text{R} = \text{CH}_2\text{N} [(\text{CH}_2)_3 \text{CH}_3]_2$	
١٥	٧٣	٥٤٥	المفلوكين	$2 = \text{CF}_3; 8 = \text{CF}_3; \text{R} = \text{---} \text{N} \text{---}$	
٣٨	٢٩٨		WR 184 806	$2 = \text{CF}_3; 8 = \text{CF}_3; \text{R} = (\text{CH}_2)_2 \text{NHC}(\text{CH}_3)_3$	
٥٣	١٦٧		WR 226 253	$2 = \text{CF}_3; 6 = \text{Cl}; 8 = \text{Cl}; \text{R} = \text{---} \text{N} \text{---}$	

١ - **نبذة عامة :** باستثناء زمراء isomers الكينين ، تم تقييم فعالية أربعة عشر مركبا من مشتقات الكينولين ميتانول ضد برداء الانسان ، ووضعت جداول للمشتقات الفعالة الأخرى من هذا الصنف للتقييم . وقد اختير اثنا عشر من هذه الأدوية في حالات عدوى طوعية بهداء المتصورة النشيطة في الدم أثناء الحرب العالمية الثانية . ووجد لأكثر هذه المركبات فعالية ، وهو SN 10275 ، مفعول قوى كمبيد للمتقسيمات schizonticide في الدم . ولكن استعماله سريريا محدود للغاية بسبب السمية الضوئية . وباختبار أحسن دواءين وهما WR 30 090 و WR 142 490 (المفلوكين) ضد إصابات حادة مكتسبة طبيعيا بالمتصورة المنجلية المقاومة للدواء في جنوب شرق آسيا ، وجد أنهما فعالان جدا . وكانت جرعة فموية واحدة من المفلوكين كافية للعلاج في كل الحالات تقريبا . وتبين أيضا أنه دواء هام للوقاية الكتيبة من أحماج المتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة المقاومتين للأدوية ، وذلك بتعاطيه أسبوعيا أو مرتين شهريا .

٢ - **مجال الفعالية :** لمركبات الكينولين ميتانول فعالية ضد أطوار نمو جميع أنواع طفيلي البداء داخل الكريات الحمر . ومازالت طريقة عمل هذه المركبات غير معروفة . وعلى النقيض من الكلوروكوين ، فإن المفلوكين ، وهو أكثر أدوية هذا الصنف فعالية ، لا يرتبط بالمحفض الدنوي DNA . ولم يتيبن من الدراسات التي جرت في الزجاج in vitro على أشكال المتصورة المنجلية الموجودة داخل الكريات الحمر وجود مقاومة متصالبة عند اختبار هذا الصنف ضد المزارعي المقاومة لمضادات البداء الشائعة الاستعمال . وليس لمركبات الكينولين ميتانول فعالية ضد الأشكال الطفيلية الموجودة خارج الكريات الحمر .

٣ - **السمية :** بصفة عامة يتحمل الانسان جيذا مركبات الكينولين ميتانول . وحتى الآن لم تلاحظ الأعراض السمية المعتادة للكينين عند استخدام المضاهفات الأحدث . ومع ذلك فقد نجم دوار وأحيانا أعراض معدية معوية عند تعاطي جرعات فموية تفوق الجرعات اللازمة لعلاج البرداء . ومع أن السمية الضوئية تمثل تأثيرا جانبيا خطيرا للمركب SN 10275 ، إلا أنه لا يوجد دليل سريري على وجود مثل هذا التأثير الضار بالنسبة للمركبات الأحدث ، وذلك بالرغم من الإبلاغ عن حدوث طفح جلدي في بعض الأحيان . كما أن إعطاء جرعات يومية كبيرة من المفلوكين للفران قد سبب فيما يبدو ، تغيرات نسجية شاذة في الشبكية ، وإصابة قابلة للانعكاس في الريخ في الذكور .

٤ - **الدوائيات** : يبدو أن مركبات الكينولين ميتانول تمتص بصورة أفضل إلى حد ما من مركبات الفينانترين ميتانول . كما يبدو أن إفراغها يتم في الصفراء كما هي الحال بالنسبة لمشتقات المجموعة الأخيرة . وتتفاوت بينها مدة سريان المفعول ، حيث يظهر كل من SN 10275 والمفلوكين مفعولا مدينا ، إذ يبلغ العمر النصفى حوالي أربع وعشرين ساعة بالنسبة للمركب WR 30 090 وأسبوعين بالنسبة للمفلوكين .

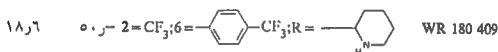
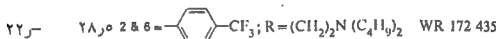
٥ - **النتائج السريرية** : للمركب WR 30 090 عند إعطائه بجرعات مقدارها ٧ ر . غ يوميا لمدة ستة أيام فعالية منتظمة في حالات العدوى الطوعية بزرار حساسة من المتصورة المنجلية ، كما بلغت نسبة الشفاء حوالي ٩٠٪ من حالات العدوى الطوعية بزرار عديدة المقاومة . وباستعمال نفس هذه الجرعة تم شفاء جميع المرضى السبعة ببداء المتصورة المنجلية المكتسبة طبيعيا في جنوب شرق آسيا ، الذين كانوا قد تعرضوا لتكسبات متعددة قصيرة الأمد بعد تناول المقررات العلاجية المعيارية . وفي دراسات أخرى على مرضى منيعين جزئيا أو عديمي المناعة أصيبوا بعدوى حادة مكتسبة طبيعيا بالمتصورة المنجلية في شرق آسيا ، ظهر متوسط معدل للشفاء يبلغ ٩٠٪ بعد مقرر علاجي واحد .

وللمفلوكين ، عند أخذه بجرعات مفردة مقدار كل منها ١٥ ر غ فعالية منتظمة في علاج الإصابة بزراري المتصورة المنجلية عديدة المقاومة . كما أظهرت الدراسات التي أجريت في تايلند على مرضى منيعين جزئيا أن هذه الجرعة تكاد تكون فعالة بنسبة ١٠٠٪ في علاج الأحماج المكتسبة طبيعيا بزراري المتصورة المنجلية المقاومة للدواء . وفي دراسة موسعة على ما يقرب من ٥٠٠ شخص تبين أن تناول جرعات أصغر أسبوعياً أو كل نصف شهر للوقاية الكبتية ، بقي من بداء المتصورة النشيطة والمتصورة المنجلية .

مركبات ٤ - بيرهدين ميتانول



الدواء	مركبات الاستبدال	ج ش. ٥ الأولية للفأر (مغ/كغ)	ج ش. ٥ للقرود (مغ/كغ)
--------	------------------	------------------------------------	-----------------------------



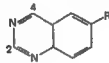
١ - **نسبة عامة :** لم تختبر الفعالية المضادة للداء لأي من مركبات البيرهدين ميتانول في الانسان . ومع ذلك فقد وجد أن كثيرا من هذه المركبات فعال في نماذج الداء الحيوانية . وقد تم اختبار اثنين منها (WR 172 435 و WR 180 409) لإجراء التجارب السريرية .

٢ - **مجال الفعالية :** أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوان فعالية هذا الصنف من الأدوية ضد الأطوار الموجودة داخل الكريات الحمر بالنسبة لجميع طفيليات الداء التي تم اختبارها ، بما فيها المتصورة المنجلية العديدة المقاومة في القرود الأصمعية . وبإجراء دراسات في الزجاج in vitro على أشكال المتصورة المنجلية الموجودة داخل الكريات الحمر لم يستدل على وجود مقاومة متصالية ، وذلك باختبار فعالية هذه المركبات ضد الذراري المقاومة لمضادات الداء الشائعة الاستعمال . وليس لمركبات البيرهدين ميتانول فعالية ضد الأشكال الموجودة خارج الكريات الحمر .

٣ - **المسألة :** بينت الدراسات التي أجريت ، على عدد صغير من المتطوعين ، باستخدام الدواء WR 180 409 أنه يحتمل جيدا في شكل جرعات فورية قدرها غرام واحد . ويؤدي تناول جرعات أكبر الى الغثيان والقيء والدوار **dizziness** . ومن الزمع لإجراء دراسات إضافية لتحديد المقرر الأمثل للتجارب العلاجية .

٤ - **الدواءات:** يبدو من الدراسات التي أجريت على الحويان أن مركبات التيهيدين ميتانول جيدة الانتصاص إلى حد ما ، وتفرغ بكفاءة في الصفراء . كما أن الجزء الأكبر من الدواء الذي يؤخذ بالفم يظهر في البول . ويبقى الدواءان WR 172 435 و WR 180 409 في الأنسجة لبعض الوقت . وتكفي جرعات فردية منها لعلاج الإصابة بالمتصورة المنجلية عديدة المقاومة في القرد .

مركبات الأهل تيوكينازولين



ولكنه أظهر فعالية محدودة فقط ضد الإصابات الحديثة في المتطوعين .

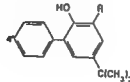
٢ - مجال الفعالية : مركبات الأنيل تيوكينازولين فعالية مضادة للأطوار الطفيلية الموجودة داخل الكريات الحمر بالنسبة لجميع أنواع طفيلي الداء المختبري . كما أظهرت هذه المركبات فعالية مؤازرة ملحوظة مع السلفوناميدات . وتعمل هذه المركبات عن طريق كبح الإنزيم المختزل لثنائي هيدرو حمض الفوليك . كما ثبت في الزجاج *in vitro* وفي الجسم الحي *in vivo* وجود مقاومة متصالبة مع البيوتامين .

٣ - السمية : تبين أن الدواء الوحيد من هذه المجموعة الذي أخرج في الإنسان ، جيد التحمل بأكبر جرعة أعطي بها وهي ١٣ غ يوميا لمدة ثلاثة أيام .

٤ - الدوائيات : يُمتص الدواء WR 158 122 جيدا عند تعاطيه بالفم . وهو يرتبط ببروتينات المصورة (البلازما) ولكنه سرعان ما يترك الدم ويفرغ في الصفراء . وباستخدام المقاييس الجرئوية (الميكروبيولوجية) تبين أن مستوى الدواء في الدم ، بعد تعاطيه بجرعات مفردة تصل إلى ٢٥٠ مغ ، يكون منخفضا جدا في الساعات القليلة الأولى ، ويصبح غير قابل للاكتشاف في ظرف ٢٤ ساعة . وعقن الدواء زرقا تبين أن كميات صغيرة منه تكفي لحماية الفئران لمدة تصل إلى ثلاثة أسابيع ، مما يشير إلى الامتصاص البطيء للدواء في موضع الحقن .

٥ - النتائج السريرية : تم شفاء متطوع واحد من حالته الإصابة بالمتصورة المنجلية الحساسة للدواء ، وذلك بتعاطي الدواء WR 158 122 في جرعات يومية تصل إلى غرام واحد في اليوم لمدة ثلاثة أيام . وتعاطي هذا الدواء مع السلفاديازين (٢٠٠ مغ/٢ غ) يوميا لمدة ثلاثة أيام تم شفاء المتطوعين الثلاثة الذين كانوا مصابين بنفس الذئبة الحساسة للدواء .

مركبات الفينيل فينول



الدواء	مركبات الاستبدال	ج.ش.هـ	ج.ش.هـ
		الأولية للفأر	للقرود الأصم
		(مغ/كغ)	(مغ/كغ)
SN 77 44	$R = CH_2N(C_2H_5)_2$	٨٠٧	
WR 194 965	$4 = Cl; R = CH_2NHC(CH_3)_3$	١٦٣	١٦٢

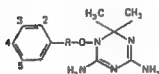
١ - **نبتة عامة :** تم اختبار الفعالية المضادة للبداء لاثنتين فقط من مركبات الفينيل فينول في الإنسان . واختبار الدواء ذي الاحتمالات الأكثر تشجيعا (SN 77 44) ضد العدوى الحديثة بالمتصورة النشطة في دم متطوعين أثناء الحرب العالمية الثانية ، وجد أنه ضعيف الفاعلية . ومع ذلك فقد تم مؤخرًا اكتشاف تحسن في فاعليته في الحيوانات الاختبارية بعد تحويل بنيتة الكيميائية . ومن المزمع إجراء دراسات أخرى لاختبار مدى فاعليته ضد البداء في الإنسان .

٢ - **مجال الفاعلية :** تم تقييم تأثير مركبات الفينيل فينول فقط كمبيدات للمتقسّسات schizonts في الدم . وأظهرت الاختبارات فاعليته ضد كل النراري التي تمت دراستها . ولم يتم تقييم المقاومة المتصلية تقييما كاملا . ومع هذا فقد ثبت أن المركب WR 194 965 شديد الفعالية ضد ذبّة سميت للمتصورة المنجلية العديدة المقاومة في القرود الأصم .

٣ - **السمية :** أظهرت دراسة المركب WR 194 965 في عدد صغير من المتطوعين أنه جيد التحمل في جرعات فردية تصل إلى غرام واحد . وتسبب أخذ جرعات أكبر في الشعور بالدوار ولقد الشهية والغثيان . ومن المزمع إجراء دراسات أخرى لتحديد المقرر الأمثل للاستعمال في التجارب العلاجية .

٤ - **الدوائيات :** يبدو أن المركب WR 194 965 جيد الانتصاف إلى حد ما في الحيوانات ، ويبلغ عمره النصف في القود حوالي عشرة أيام . وقد أكدت هذا التأثير المهدد من دراسات الفعالية التي أجريت على القرود الأصم . كما تبين من هذه الدراسات أن الجرعات الفردية بالقم لها فاعلية مشابهة لفعالية نفس الجرعة الكلية مقسمة إلى ٧ جرعات يومية متساوية .

مركبات ثنائي الهيدرو تريازين



الجرعة	ج ش. ٥٠	ج ش. ٥٠		
الشفافية	للقرء	الأولية للقرء		
للانسان	الأصمغ			
(غ/للفرد)	(مغ/كغ)	(مغ/كغ)	مركبات الاستبدال	الدواء
١ر٨	٣٥	١٢٧	3 = Cl; 4 = Cl; R = CH ₂	WR 38839
	٦ر١	٣٠٧	2 = Cl; 4 = Cl; 5 = Cl;	WR 99210
			R = O (CH ₂) ₃	

١ - بسطة عامة : تم اختيار الفعالية المضادة للداء في الانسان لواحد فقط من مجموعة ثنائي الهيدرو تريازين . كما تم تطوير أحد المضاهفات حتى مرحلة الاختبار السريري clinical ولكن لا يعتقد أن هذا الدواء يتوافر بيولوجيا بدرجة كافية تجعل له تأثيرا علاجيا .

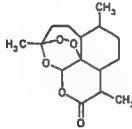
٢ - مجال الفعالية : لثنائي الهيدرو تريازين فعالية مضادة للمتقسمات schizonts في برداء المتصورة المنجلية والنشطة في الدم . وهناك بعض الدلائل على أن استعمال هذه الأدوية مع أحد السلفوناميدات يؤدي الى وقاية سببية ضد المتصورة المنجلية ، كما أن هناك مقاومة متصالبة بين البيهيتامين والمركب WR 38839 ، بينما لا توجد مثل هذه المقاومة في حالة المركب WR 99210 .

٣ - السمية : يكون تحمل ثنائي الهيدرو تريازين جيدا إلى حد ما . والعوامل المحددة للجرعة في حالة الدواءين WR 38839 و WR 99210 هي الأعراض المعوية المعوية . ولم يلاحظ دليل على وجود سمية كمضاد لحمض الفوليك في حدود الجرعات التي تمت دراستها .

٤ - **الدوائيات** : تبين من الدراسات التي جرت في الزجاج *in vitro* أن ذرية يوغندا أكثر تأثراً بالمركب WR 38839 من ذرتي كامب وماركس . إلا أن طفيليات الزهريتين المقاومتين للدواء تتأثر بشكل ملحوظ بتركيزات الدواء في الدم التي تبلغ ٥٠ ميكروغرام/ل فقط . ولا يستمر هذا المستوى من تركيز الدواء في الدم أكثر من ٤ ساعات ، وذلك بعد تعاطي الدواء يوميا .

٥ - **التصالح المسببية** : أظهر المركب WR 38839 فعالية قوية كمبيد للمتقسيمات schizonticide في الدم ضد ذرية المتصورة المنجلية الحساسة للبيرونيامين في بعض الأطفال الأفريقيين ذوي المناعة^(١) . كما تبين أن لهذا الدواء فعالية مضادة للذرية اليوغندية رقم « ١ » من المتصورة المنجلية . وقد تم شفاء متطوعين غير متعدين مصابين بنفس هذه الذرية بتعاطي ٠,٦ غرام من هذا الدواء بالفم يوميا لمدة ثلاثة أيام . بينما لم ينجح ضعف هذه الجرعة تقريبا في الشفاء من الإصابة بلتهني مالايا (كامب) أو فيتنام (ماركس) . ويتعاطى هذا الدواء مع السلفاديازين أمكن علاج نصف عدد المرضى المصابين بملابها المتصورة المنجلية المقاومة للدواء .

مركبات السيكونترين لاكون



١ - **نبذة عامة** : إن كينج هاو سو Qing hao su هو العنصر المضاد للدواء الذي استخلص من نبات الشيح الحولي Artemisia annua L في عام ١٩٧٢ في المعهد الصيني للمواد الطبية^(٣) . وقد تم تركيب هذا الدواء واختباره على نطاق واسع في الصين ، وذلك في أشكال تعطى بالفم أو تحقن زرقا .

(٣) - دراسات على مفعول كينج هاو سو Qing hao su المضاد للجذام ، المعهد الصيني للمواد الطبية ، أكاديمية الطب الصيني التقليدي (طريقة غير منشورة ، آذار / مارس ١٩٧٩) .

٢ - مجال الفعالية : لعقار الكينج هاو سو Qing hao su فعالية ضد أشكال الطفيلي اللاجنسية في الدم . ولا يوجد دليل على فعاليته ضد الأطوار النسيجية . وقد كشفت الدراسات التي أجريت على ذرار من المتصورة البرقية p.berghei حساسة للكلوروكين وذرار من نفس الطفيلي مقاومة للكلوروكين ، عن وجود مقاومة متصالية مع الكلوروكين . ومع ذلك لم تظهر الدراسات التي أجريت على المتصورة المنجلية في الانسان أى دليل على وجود مثل هذه المقاومة المتصالية مع الكلوروكين .

٣ - السمية : يبدو أن الانسان يتحمل هذا الدواء بدرجة جيدة . وقد سجل حدوث ألم خفيف أحيانا في موضع الحقن .

الدوائيات : يبدو أن الدواء كينج هاو سو Qing hao su يمتص سريعا في الحيوانات . وباستعمال الدواء الموسع إشعاعيا تبين وصول تركيز الدواء في الدم إلى الذروة في ظرف ساعة واحدة ، ويبلغ العمر النصفي للنشاط المشع حوالي ٤ ساعات .

٥ - النتائج السريرية : تناولت نتائج الدراسات السريرية التي أجريت على الدواء كينج هاو سو Qing hao su أكثر من ٢٠٠٠ حالة برداء ، منها أكثر من ١٥٠٠ إصابة بالمتصورة النشطة ، وأكثر من ٥٠٠ إصابة بالمتصورة المنجلية . وبالإضافة إلى ذلك تم علاج ١٤٣ إصابة بالمتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين ، و ١٤١ حالة برداء مخبة باستعمال الدواء كينج هاو سو Qing hao su . وفي هذه التجارب السريرية استعمل الدواء على شكل أقراص ، ومعلق زهتي ، ومعلق مائي . وكان مجموع الجرعات بالنسبة لشخص بالغ هو ٢٥ - ٣٢ غ بالنسبة للأقراص ، و ٨ - ١٢ غ بالنسبة للمعلق الزهتي و ١٢ غ بالنسبة للمعلق المائي .

والخلاصة التي توصلت إليها بحوث عديدة هي أن كينج هاو سو Qing hao su مبيد للمقسطات schizonticide وله سمية ضعيلة جدا . كذلك فإن له فعالية ضد المتصورة النشطة ، وتستجيب له جينا ذراري المتصورة المنجلية الحساسة والمقاومة للكلوروكين . وينخفض معدل النكسات قصيرة الأجل (يصل إلى ٣٠٪) التي تحدث في خلال ١٥ - ٣٠ يوما من بدء العلاج بمقن الملقق الزهتي من الدواء في العضل .

ملحوظة

يستنفد تطوير الأدوية المضادة للبرداء الكثير من المال والوقت ، ولكن مكافحة البرداء تتطلب أدوية أحدث وأكثر فعالية في المستقبل المنظور . وهناك مضادات جديدة ومتنوعة قيد التطوير ، كما طور واحد منها على الأقل وهو المفلوكين إلى المرحلة التي جعلت الأطباء الممارسين الذين يستعملونه لعلاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين ، يزدادون ثقة في حدوث تقدم كبير في إمكانية شفاء هذا النوع من البرداء .

الفصل الخامس

مقاومة الأدوية في البرداء

تعريف مقاومة الأدوية وتدرج الاستجابة لمضادات البرداء

العامل الذي يحدّ من نجاح استخدام الأدوية المضادة البرداء سواء للأغراض الوقائية أو العلاجية ، هو تفاوت استجابة أنواع أو ذراري الطفيلي . ويتم اختيار كل دواء على أساس ما له من مفعول نوعي واحد أو أكثر ضد طفيلي البرداء عندما يتعاطاه المريض بجرعات مقدرة تقديراً ملائماً . وفي حالة عدم حدوث الاستجابة المتوقعة فإنه يحتمل عدم وصول الدواء أو مستقلبه *metabolite* الفعال إلى الطفيلي بكميات كافية (ويعتبر ذلك قصوراً دوائياً) ، أو أن الدواء قد وصل فعلاً إلى الطفيلي ولكن الطفيلي تكيف مع البيئة الكيميائية الجديدة ، وببقائه حياً فهو يكتسب حالة المقاومة للدواء .

تعريف المقاومة

تعرف مقاومة الدواء في حالة البرداء على أنها « قدرة ذرية الطفيلي على البقاء على قيد الحياة ، أو قدرتها على التكاثّر ، أو الالتهين معا ، بالرغم من تعاطي وامتصاص دواء تم تناوله بجرعات تساوي أو تفوق الجرعات الموصى بها عادة في حدود تحمل الشخص » . (منظمة الصحة العالمية ١٩٦٥ ، ١٩٧٣) . وعلى ضوء المعرفة الحالية باستقلاب (أيض) السلفوناميدات في بعض الأفراد لابد من تحديد تعريف المقاومة بحيث ينص على ضرورة وصول الدواء في شكله الفعال ضد الطفيلي إلى الطفيلي أو الكريات الحمر المصابة به لفترة زمنية كافية لإظهار مفعوله المعتاد . ويعتمد هذا التحديد على بعض الملاحظات : (أ) في بعض الأفراد يتم استقلاب السلفوناميدات أو السلفونات بشكل شاذ ، مثل ارتباطها بالبروتين ثم انطلاقها ببطء شديد بحيث لا يمكن الحفاظ على المستوى الفعال ضد الطفيلي (ب) من الجائز أن لا تواجه الطفيليات المقاومة للكلوروكين كميات مهلكة من هذا الدواء لأن غشاء الكريات الحمر الثوبية وغشاء الطفيلي أصبحا صامدين ضد الدواء بصفة خاصة ، وذلك بسبب الارتفاع غير العادي للرقم الهيدروجيني (باهاء PH) الناتج الاستقلابية للطفيلي . يؤدي تكوين أملاح اللاكتات بواسطة الطفيليات الحساسة للكلوروكين إلى انخفاض الرقم الهيدروجيني PH للكريات الحمر مما يساعد على امتصاص الدواء . ويعتبر هذا مجرد جزء من عملية معقدة .

ومع أن مقاومة الدواء تشمل جميع أنواع طفيليات الداء ، وجميع الجرعات المقبولة من الأدوية المبيدة للمتسكسات schizontocides في الدم أو الأنسجة أو العرسيات gametocytes أو الأبواغ في الدم ، إلا أنها عمليا ترتبط بشكل عام بتأثير الأدوية المبيدة للمتسكسات في الدم في برداء المتصورة المنجلية falciparum malaria . وعلى ضوء ذلك بصفة خاصة فإنه من المألوف حاليا أن تشير عبارة « برداء مقاومة للأدوية » إلى مركبات ٤ - أمينوكينولون وخاصة الكلوروكين .

الحساسية المتفاوتة لأنواع الطفيليات ودرائها وأطوارها

تختلف أنواع طفيليات برداء الإنسان في حساسيتها للأدوية في الظروف التي لا تتدخل فيها المقاومة كما عرفت سابقا . وهكذا فإن أمحاج المتصورة المنجلية أكثر حساسية لأدوية السلفا من الأنواع الأخرى من متصورات الإنسان . وفي الإصابات المزودة mixed infections المعالجة بالكلوروكين تميل أتأريف trophozoites المتصورة الربالية P.malariae إلى البقاء في الدم بعد ما يخلو من أتأريف المتصورة المنجلية P.falciparum (ويرجع هذا إلى دورة التطور الأبطأ في حالة الطفيلي الأول) . ويعتبر هذا عنصر إرباك في التطبيق الميداني لتجارب حساسية الدواء التي تجرى في الزجاج .

ومن الممكن أن تختلف ذراري نوع معين في استجابتها للدواء ما . فمثلا تحدث نكسات للإصابة بذرية تشيسون من المتصورة النشيطة P. vivax بعد علاج بعض المرضى بأربعة عشر جرعة من البينماكين ١٥ مغ (من القاعده) يوميا ، بينما يؤدي هذا المقرر العلاجي إلى شفاء جذري في حالة الإصابة بذرار أخرى من نفس النوع . وكان من المعروف لمدة خمسين عاما أو أكثر أن بعض ذراري المتصورة المنجلية حساسية أقل للكينين . ولكن الاختلاف بين ما يسمى ظاهرة « طبيعية » وتعريف المقاومة المذكور في هذا الفصل اختلاف وصفي لدرجة تكفي لتفديهما مما في الجزء الخاص بالكينين .

وتبين حساسية أطوار طفيلي الداء تختلف الأدوية تبانيا ملحوظا . ومن الواضح أن فعالية دواء كالديماكين ، الذي يؤثر على أطوار متميزة في الشكل الخارجي مثل متسكسات schizonts المتصورة النشيطة خارج الكريات الحمر وعرسيات المتصورة المنجلية ، تدل على أن لهذه الأطوار عمليات استقلال (أبيض) متشابهة على الأقل تشابها جزيا . وطبقا للتعريف آف الذكر لا يعتبر القصور « الطبيعي » للبينماكين في التأثير على وجود الطفيليات اللاجنسية في الدم ، مقاومة للدواء . ولكن عندما يفقد طور من الطفيلي حساسيته المعتادة لدواء معين وتظهر المقاومة (كما هي معرفة سابقا) ، تصبح آنذاك كل

أطوار هذه النوبة من الطفيلي مقاومة للدواء . ولجئنا الحظ لم يسبب البزلاء حتى الآن هذا النوع من المقاومة ، ولكن مقاومة الطور اللاجنسي للمتصورة المنجلية للبروغونيل أو البهيتامين تكون مصحوبة بمقاومة للتأثير الجيد للأبواغ .

تدرج الاستجابة للأدوية

يشتمل تعريف مقاومة الأدوية ضمنا على التدرج أو مدى الاستجابة بواسطة الطفيلي اللاجنسي ، ابتداء من مجرد البقاء على قيد الحياة في حالة غير واضحة والنكس في الدم بعد ذلك إلى التكاثر الفعال أثناء شوط العلاج . وقد اقترح نظام لتدرج استجابة الأشكال اللاجنسية للمتصورة المنجلية لجرعات الكلوروكين الموصى بها عادة (الجدول ٦ والشكل ٢٧) . وقد ثبت أن هذا النظام عملي ومفيد . وبالرغم من أن هذا النظام قابل للتطبيق على أدوية أخرى مبيدة للمتقسمات في الدم وعلى أنواع أخرى من الطفيلي ، إلا أنه يحتاج إلى التعديل فيما يتعلق بسرعة مفعول دواء معين ، وبالحصائص الحيوية لنوع المتصورة . ويتأثر هذا النظام أيضا بمدى مناعة المريض مما يؤدي إلى أن استجابة الطفيلي للكلوروكين وإن كانت جزئية فإنها تكون أسرع في حالة شخص نصف منيع semi-immune منها في شخص غير منيع ، كما أن الاستجابة الخاصة بأعراض المرض تكون أكثر سرعة .

المقاومة لمضادات البرداء الشائعة

مركبات ٤ - أمينوكينولين : الكلوروكين

تعتبر المتصورة المنجلية حاليا النوع الوحيد من طفيليات برداء الانسان الذي اكتسب مقاومة للكلوروكين . وبينما تكون درجة المقاومة (معينة طبقا لنظام التدرج الموضح في الجدول ٦ والشكل ٢٧) غالبا هي الدرجة الأولى RI في البؤرات حديثة التكوين ، فقد تصل إلى الدرجة الثالثة RIII في الذراري المنتجة من مناطق تكون فيها المقاومة واسعة الانتشار وطويلة الأجل . وجدير بالذكر ، في هذا الخصوص ، أن الذراري التي تبدي مقاومة من الدرجة الأولى RI للمعالجة الشافية باستخدام ١٥ غ من الكلوروكين (القاعدي) ، تبقى في حالة غير واضحة عند تماطي ٣ ر . غ من القاعدة كل أسبوع للوقاية . ولكنها قد تنشط مرة أخرى عندما يوقف عمل الوقاية . وتتغلب الذراري ذات مقاومة الدرجتين الثانية RII والثالثة RIII على هذا العلاج الوقائي حتى بلون أن تطول المرحلة المتعاقبة قبل الوضوح .

لقد اتسع نطاق التوزيع الجغرافي لبداء المتصورة المنجلية لمقاومة الكلوروكين إلى حد بعيد منذ الانتباه فيها في تايلند عام ١٩٥٧ ، والتأكد منها في مرضى من كولومبيا عام ١٩٦٠ . ومنذ ذلك الحين ظهرت ذرار مقاومة في معظم مناطق جنوب شرق آسيا حيث استبدلت الذراري الحساسة ، لدرجة أنه في تايلند على سبيل المثال أكدت التقارير أن غالبية الإصابات مقاومة للكلوروكين . وهذا هو ما حدث على الأرجح في مناطق من أمريكا الجنوبية لم تنجع فيها برامج استئصال البداء . وبالرغم من احتمال وجود هذه الذراري من قبل في بعض المناطق مع عدم تشخيصها ، إلا أن الدلائل تشير إلى واحدة أو أكثر من البؤر التي تم تحديدها في منطقة جغرافية واسعة . وتقع هجرة حَمَلَة الطفيليات ذوي المناعة الجزئية إلى المناطق المستقبلية بدور هام . ويدعو أن الذرية قد تسربت وتوطدت في إصابات المتصورة المنجلية

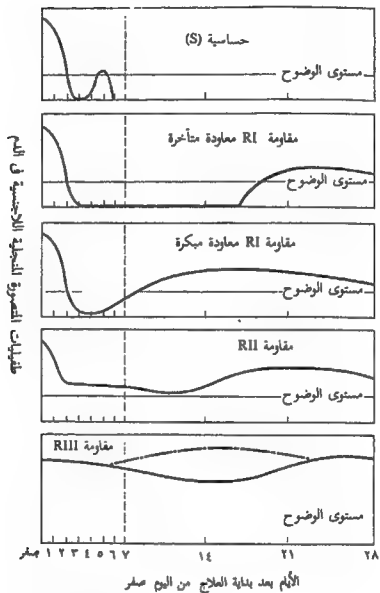
الجدول ٦ - تدرج مقاومة الطفيليات اللاجنسية (المتصورة المنجلية)

لأدوية مبيدة للمتقسمات Schizonticidal

(مركبات ٤ - أمينوكولين)

الأسبابية	الرمز الموصى به	الدليل
حساسية	S	تصفية طفيليات الدم اللاجنسيةasexual parasitaemia في خلال ٧ أيام من بدء العلاج بدون معاودة recrudescence لاحقة.
مقاومة	RI	تصفية طفيليات الدم اللاجنسية كما هي الحال في الحساسية ولكن تتبعها معاودة .
	RII	انخفاض ملحوظ في طفيليات الدم اللاجنسية ولكن لا يتم التصفية .
	RIII	لا يتم انخفاض ملحوظ في طفيليات الدم اللاجنسية .

الشكل ٢٧ - الاستجابة للاختبار الميداني لحساسية
برداء المصورة المنجنية للكلوروكين^(١)



الاختبار المعياري
الملاحظة لمدة ٧ أيام

الاختبار الممتد

الملاحظة لمدة ٢٨ يوماً

(١) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٥٢٩، ١٩٧٣ (مقتلة).

الحساسية للدواء والمنطقة بين سكان المناطق الريفية قبل اكتشافها بعام أو أكثر ، وذلك عن طريق الاخفاق الواضح في علاج حالة ما بالكولروكين في مستشفى أو عيادة . وفي البلدان الموبوءة تكون الذراري المقاومة والحساسية مختلفة إلى درجة يمكن معها شفاء بعض حالات برداء المتصورة المنجلية بمقرر الكولروكين المعتاد ذي الثلاثة أيام .

وكان توضع مقاومة الكولروكين عام ١٩٨٠ في آسيا كما يلي (الشكل ٢٨) :
(١) مقاومة منتشرة ذات درجة عالية ، مصحوبة بانتقال محلي : في بورما ، وماليزيا (شبه الجزيرة وصباح) ، وجمهورية كمبوديا الديمقراطية ، وجمهورية لاو الديمقراطية الشعبية ، وجمهورية فيتنام الاشتراكية ، وتايلند ، وهاواي غينيا الجديدة ، والفلبين .

(٢) بؤرات مقاومة متناثرة بدرجة معتدلة عادة ، مع انتقال محلي في اندونيسيا (كاليمانتان ، إيريان جايا ، سومطرة) وجنوب الصين ، وبنغلاديش ، والهند (الولايات التي تقع في الشمال الشرقي ، وأوريسا) وفانواتو ، وجزر سليمان .

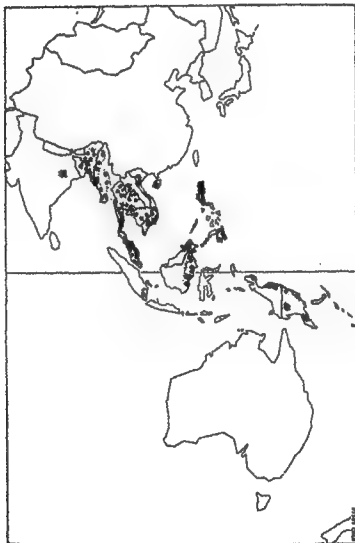
(٣) حالات عرضية بين المهجرين أصيبوا بها في أماكن أخرى ولم تنتقل محليا : في نيبال وماليزيا (ساراواك) .

وفي أمريكا الجنوبية ، في تلك المناطق من البرازيل وكولومبيا وجواتمالا الفرنسية وجواتمالا وسورينام حيث يستمر الانتقال ، غالبا ما تكون المتصورة المنجلية مقاومة للكولروكين . وهناك بؤر صغيرة في بوليفيا واكوادور وفنزويلا . وقد هملت المقاومة أيضا جنوب بنما . وقد تصبح دول أخرى في أمريكا الوسطى مهددة ، ويتوقف ذلك على مدى فعالية البرامج الوطنية لاستئصال الجداء (الشكل ٢٩) . وتعتبر الزيادة في الانتشار النسبي ودرجة مقاومة المتصورة المنجلية للكولروكين أكبر في جنوب شرق آسيا منها في أمريكا الجنوبية .

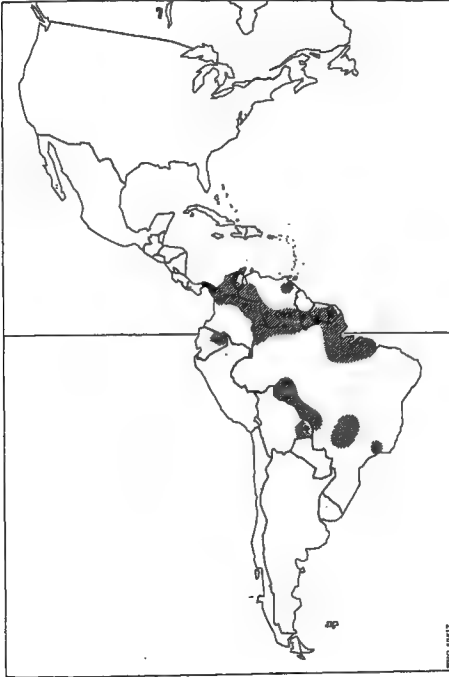
أما في أفريقيا فإن ذراري المتصورة المنجلية في أثيوبيا والسودان وربما نيجيريا أقل حساسية للكولروكين إلى حد ما من بعض الذراري الأفريقية الأخرى . ويعتقد أن هذا يمثل صفات ذرارية متأصلة أكثر مما يمثل انتقاء ذراريها strain selection تحت تأثير الدواء . ومع ذلك فما زالت هذه الذراري تستجيب إلى نظم العلاج العادية . كما لوحظت حالات فردية مقاومة ظاهريا للكولروكين بدرجة RI في مسافرين غير منيعين ظاهريا كانوا قد أصيبوا بجداء المتصورة المنجلية في كينيا وجمهورية تنزانيا المتحدة (مركز مكافحة الأمراض ، ١٩٧٨) . وقد دلت بحوث أجريت في كينيا على انخفاض واضح في درجة الحساسية للكولروكين فيما بين عامي ١٩٧٢ و ١٩٧٩ . كما وردت تقارير من مدغشقر وزامبيا لم تؤكد بعد عن مقاومة المتصورة

المنجلية للكلوروكين في بعض الأحيان . ومع ذلك فقد أظهرت ذروة للمتصورة المنجلية تم عزلها من زائر الجمهورية تنزانيا المتحدة درجة مقاومة عالية للكلوروكين (كامل وزملاؤه ١٩٧٩) .

الشكل ٢٨ - توزيع البؤر والمناطق التي ثبتت فيها مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين في آسيا



الشكل ٢٩ - توزيع البؤر والمناطق التي ثبتت فيها مقاومة
المنجولة للكلوروكوين في أمريكا الجنوبية والوسطى



وقد تم مؤخرًا بذل جهد عالمي كبير لرصد حساسية المتصورة المنجلية لمضادات البداء وذلك تحت رعاية البرنامج الخاص للبحوث والتدريب في مجال الأمراض المعدية التابع لبرنامج الأمم المتحدة الإنمائي والبنك الدولي ومنظمة الصحة العالمية .

مركبات ٤ - أميوكيولين : الأمودياكين

تبدى ذراري المتصورة المنجلية ذات المقاومة للكلوروكين مقاومة للأمودياكين أيضا ، وهو مركب شديد الشبه به ، ولكن بدرجات مختلفة . ولم تثبت مقاومة المتصورة النشيطة *P. vivax* والمتصورة الوبالية *P. malariae* لهذه الأدوية . وقد دلت الدراسات التي أجريت في الجسم الحي *in vivo* وفي الزجاج *in vitro* على عدد من ذراري المتصورة المنجلية في جنوب شرق آسيا وأمريكا الجنوبية على أن الجرعات المتكافئة من الأمودياكين لها فعالية أكبر من الكلوروكين في الأغراض العلاجية ، وذلك باستثناء بعض النراري الفلبينية التي وجد أنها مقاومة أساسا للأمودياكين . كما لم تثبت فعالية الأمودياكين في الوقاية من المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين . وبصرف النظر عن الوضع في الفلبين فليس من الممكن تأكيد الاقتراح باستعمال الأمودياكين لمكافحة المتصورات المنجلية في المناطق المقاومة للكلوروكين .

والتوزيع الجغرافي لبداء المتصورة المنجلية المقاومة للأمودياكين يشبه تماما توزيع برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين .

الكينين

عرف التفاوت في الاستجابة للكينين قبل اكتشاف ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين بسنين عديدة ، وفي بعض الأحوال كانت لهذه النراري حساسية ضعيفة للكينين . وقد سجل هذا التفاوت ، وإن كان يعتبر طبيعيا في عدة مناطق من العالم . وأظهرت ذرية إيطالية حساسية أقل من ذرية هندية تمت ملاحظتهما في ظل ظروف متاثلة . وكذلك سجلت ذرية من بنجا مقاومة نسبية ضعيفة . وبشكل عام توجد تفرقات شديدة الحساسية إذا انتقلنا من شبه القارة الهندية غربا عبر أفريقيا ، ولكن النراري في جنوب شرق آسيا والأمريكتين لها مقاومة نسبية . ومع ذلك لم يكن مؤكدا في كثير من الأحوال ما إذا كان التفاوت في تقدير الجرعات المطلوبة للشفاء يمتد إلى استجابة المريض (قياء ، سوء امتصاص ، تحساس ذاتي) أو استجابة الطفيلي . وفي الأمثلة الكثيرة المروفة لما يزعم أنه برداء مقاومة للكينين ظهرت في ميزوبوتاميا بعد الحرب العالمية الأولى ، ثار الشك حول استجابة المريض ، وفي بعض الحالات حول الدقة في تحديد نوع الطفيلي ومع أن برداء

المتصورة النشيطة تستجيب للكينين عموما بسرعة أقل من العدوى بذرار حساسة من المتصورة المنجلية إلا أن المتصورة النشيطة أو المتصورة الوبالية لم تُظهر مقاومة لهذا الدواء .

أما بخصوص استجابة المتصورة المنجلية للكينين فانه يصعب أحيانا التمييز بين التباين في الدراري والمقاومة الحقيقية . ويرجع عدم شفاء الحالات التي حدثت في البرازيل بين عامي ١٩٠٨ و ١٩١٠ باستعمال جرعات كينين تصل إلى ٢.٥ غ من القاعدة لمدة تتجاوز ٢١ يوما إلى مقاومة حقيقية من جانب الطفيليات . وفي بعض المناطق ذات المقاومة النسبية للكينين (على سبيل المثال في جزيرة غينيا الجديدة) تم تسجيل ذرار من المتصورة المنجلية مقاومة للميكرين ومركبات ٤ - أمينوكينولين^(١) . وعلى العكس من ذلك لم تظهر مقاومة للكلوروكين في المناطق الشديدة الحساسية للكينين مثل المنطقة المحيطة بالصحرى الكبرى في أفريقيا ، بالرغم من التوزيع العشوائي وغير المنظم لكميات كبيرة منه . ولكن هناك احتمالا لظهور المقاومة في حالات فردية متفرقة .

إن المقاومة للكينين تصاحب عادة المقاومة للكلوروكين ، لأن ذرار عديدة من المتصورة المنجلية الشديدة المقاومة للكلوروكين تظهر مقاومة متصالية للكينين . وتحدث استجابات ذرار متعددة لمقرر علاجي يمثل في تعاطي ٢ غ من الكينين يوميا لمدة ١٤ يوما ، بدرجة RI . وفي حالات نادرة كانت الاستجابة بدرجة مقاومة RIII لهذا القدر الكبير من الجرعات ، وكان هذا ملحوظا في ذرية من فيتنام . وقد سجلت زيادة في درجة المقاومة للكينين أثناء إجراء الدراسات على ذرية من شبه جزيرة ماليزيا . وجدير بالملاحظة أن مقررات علاجية طويلة تتمثل في حقن المرضى المصابين بذرية مقاومة من المتصورة المنجلية بالكينين زرقا بطيئا في الوريد ، أدت إلى معدل شفاء أعلى من ذلك الذي ينتج عن مقررات علاجية مشابهة ولكن بالفم .

وتوجد برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكينين على الأرجح في المناطق التي تظهر فيها المتصورة المنجلية درجة مقاومة عالية للكلوروكين أو بالقرب منها .

البرماكين

من الجدير بالملاحظة أن البرماكين مازال يبدى مفعولا مبيداً للعرسيات gametocytocidal والأبواغ sporontocidal في جميع ذراري المتصورة المنجلية التي تمت

(١) مبد الفزع الحالى للدراري المقاومة للكلوروكين شولا في شمال وجنوب بابوا غينيا الجديدة من حدود إيريان جايا (إندونيسيا) .

دراستها والتي تشتمل على ذرار ذات مقاومة عالية لمركبات ٤ - أمينوكينولين والكينين .

ومع ذلك تفتقر استجابة ذراري المتصورة النشيطة لمفعول البيرماكين المبيد للمتسلمات schizontocidal النسيجية . ويحتاج الباحثون المصابون بضرية تشيسون ، التي اكتشفت لأول مرة في جزيرة غينيا الجديدة في عام ١٩٤٤ ثم وجدت أيضا حوالي عام ١٩٧٨ في جزر سليمان وإندونيسيا وتايلند ، إلى جرعة بيرماكين كلية تبلغ ٦ مغ (من القاعدة) لكل كغ من وزن الجسم ، وذلك للوقاية من حدوث التكرسات . وتساوي هذه الجرعة ضعف الكمية اللازمة للقضاء على الذراري الأخرى .

البروغوانيل والبيريثامين والمركبات ذات الصلة بهما

لا تزال كابتحات الإنزيم المختزل لثنائي هيدرو فولات مثل البروغوانيل والبيريثامين تحتل مكانة هامة في الوقاية من البداء وخاصة حيثما تسود ذراري المتصورة النشيطة والمتصورة البولية ، ولكن المتصورة المنجلية تقاوم أحد هذين الدواءين أو كليهما في مواقع معينة من جميع مناطق الوطن ومن ضمنها أفريقيا . وقد لوحظ قصور هذه المركبات في المحافظة على مفعولها الناجع في البداية ، وذلك في خلال عامين من بدء استعمالها . ولابد من توقع مثل هذا القصور في أي مناطق تستعمل فيها هذه الأدوية أو تكون قد استعملت فيها على نطاق واسع . وغالبا ما تكون هناك مقاومة متصالية بين البروغوانيل والبيريثامين ، إلا أن هذا لا يحدث دائما . وفي مجال الوقاية من برداء المتصورة المنجلية ثبت أن زيادة الجرعة اليومية من البروغوانيل إلى ٢٠٠ مغ كانت مؤثرة في المناطق التي انتشرت فيها العدوى مع استعمال جرعة يومية من البروغوانيل مقدارها ١٠٠ مغ أو ٢٥ مغ من البيريثامين كجرعة أسبوعية ويبدو أن كل أطوار الطفيلي التي تتأثر عادة بهذه الأدوية تصبح مقاومة لها ، مما ينتج عنه فقدان التأثيرات العلاجية والوقائية والمبيدة للأبواغ sporontocidal في وقت واحد^(٢)

وليس من المرجح أن تكون لبعض الأدوية ذات الصلة بالبروغوانيل مثل الكلوربروغوانيل والدواء المستودع repository مهدد المفعول ، وهو السيكلوغوانيل ، فعالية ضد ذراري المتصورة المنجلية المقاومة للبروغوانيل . إلا أنه يمكن استثناء ثلاثي الميتربريم لعدم ثبوت وجود مقاومة متصالية أو مقاومة لهذا الدواء حتى الآن . ولقد تبين ميدانيا بالتجربة العملية في أشخاص غير منيعين أو ذوي مناعة جزئية أن مقاومة المتصورة المنجلية لهذه المجموعة من

(٢) ومع ذلك فقد ثبت دراسة أجريت في وقت سابق بشأن استجابة ذرية من المتصورة المنجلية من ماليزيا ، أن مقاومة الأنثيف trophozoites للبروغوانيل لم تؤثر على حساسية الطفيلير السابقة لأطوار الكريات الحمر نفس هذه الأدوية .

الأدوية تنشأ على ما يبدو بسهولة . وتظهر هذه المقاومة بمجرد تعرض الطفيليات مرة واحدة لأحد هذه المركبات . ويمثل هذا دافعا لعدم التوصية بتوزيع هذه الأدوية على نطاق واسع لوحدها أو في ملح ممزوج بها .

ومن ناحية أخرى فإن مقاومة المتصورة النشيطة والمتصورة الوالية للبروغاتيل والبيريثامين لا تحدث كثيرا . وقد تم إنتاج ذرار مقاومة من هذين النوعين في المختبر . وقد وجدت متصورة نشيطة مقاومة للبروغاتيل في شبه جزيرة ماليزيا في عام ١٩٥٠ . كما ظهرت مقاومة المتصورة الوالية للبروغاتيل في إقليم تايوان بالصين وجاوة بإندونيسيا . كذلك تبين أن المتصورة النشيطة غير حساسة للبيريثامين في بؤرة في فنزويلا (ويحتمل أن تكون وافدة من كولومبيا) وفي كينيا وباكستان ، بينما ثبت مؤخرا أن الذرية من فيتنام منقولة للقرد الأصم مقاومة عالية ، ومن الممكن أن تصيب هذه الذرية الإنسان في موطنها الأصلي . كما وجدت إصابة واحدة بالمتصورة الوالية في كينيا لا تستجيب للبيريثامين .

والتوزيع الجغرافي للمتصورة المنجلية المقاومة للبروغاتيل والبيريثامين واسع النطاق . وتوجد بؤر في كل مناطق الوطن وخاصة في الأماكن التي يوزع فيها الدواء على نطاق واسع . وعلى عكس المقاومة للكلوروكين التي نشأت في عدد محدود من الأماكن في جنوب شرق آسيا وأمريكا الجنوبية ثم انتشرت إلى الخارج ، والتي ظهرت مؤثرا فقط في أفريقيا على الرغم من استعمال الكلوروكين على نطاق واسع في أماكن عديدة ، فإن مقاومة المتصورة المنجلية للبروغاتيل والبيريثامين ظهرت عقب البدء في برامج توزيع محدودة أو واسعة النطاق في أفريقيا وغيرها بمدة قصيرة . ويبدو أن الذرية المقاومة أصبحت سائدة على الدراري الحساسة ، ويُنْتَظَر (بعد زوال تأثير الدواء) أن تخف المقاومة تدريجيا بعد أن تسترد الدراري الحساسة حيويتها من جديد .

السلفوناميدات والسلفونات

تعرف مقاومة المتصورة الدجاجية *P.gallinaceum* التي تصيب الطيور والمتصورة البرية *P.berghei* التي تصيب القوارض للسلفوناميدات والسلفونات معرفة جيدة تجريبيا . ومع أن عدة تقارير منشورة أسندت هذه المقاومة إلى المتصورة المنجلية إلا أن الوضع الحالي لهذا النوع سيبقى غامضا حتى يتم التحقق منه في ذرية معزولة أو ملقحة تلقيا ثانويا . وفي بعض الأحيان يبدو أن الإخفاق في علاج الإصابات (حتى ما كان منها ذا مقاومة عالية لمركبات ٤ - أمينوكينولين والكينين والبروغاتيل والبيريثامين) يرجع إلى عوامل تتعلق بعملية الاستقلاب (الأبيض) التي تؤثر على الدواء عند بعض الناس ، لا إلى وجود صفات مقاومة

ميرة في الطفيل.

ومع ذلك لا يجب التفاضي عن دليل وجود المقاومة الحقيقية من جانب المتصورة المنجلية للسلفوناميدات والسلفونات ، نظرا لأن مفعول هذه الأدوية عن طريق تناخلها مع حمض بارا أمينو بنزويل اللازم لعمليات الاستقلاب في الطفيل ، سبق أن تغلبت عليه أنواع أخرى عديدة من المتصورات. وقد دلت الملاحظات الميدانية على ظهور ذرار من المتصورات المنجلية مقاومة لتوليفة combination السلفادكسين والبيهيثامين في بعض مناطق جنوب شرق آسيا وأمريكا الجنوبية. كما أكدت تقارير أخرى من هذه المناطق أن استجابة المتصورة النشيطة لتوليفة السلفادكسين والبيهيثامين غير مرضية بدرجة كبيرة إذا ما قورنت بإصابات المتصورة المنجلية ولذلك فمازال استخدام الكلوروكين يتجه اليها كين ، هو العلاج الأمثل لجداء المتصورة النشيطة.

منشأ وآلية مقاومة الأدوية

ترجع مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين وكذلك مقاومة كل الأنواع للبروغونيل والبيهيثامين إلى عملية انتقاء للذري المقاومة تحت تأثير الدواء ، وتبقى هذه الذري على قيد الحياة باستخدام طرق استقلالية بديلة لتلك التي يعرفها دواء معين . وفيما يختص بالكلوروكين تتميز المقاومة بانخفاض في عدد مواضع الارتباط ذات القابلية العالية للدواء وبمجرد انتقاء الطفيليات المقاومة ، مع افتراض إفلاتها من المفعول المدمر لمناعة الثوي host ، فإنها تنتقل بواسطة البعوض المهي لأشخاص آخرين في مناطق مجاورة ، أو ربما يحملها ثوي مهاجر إلى أماكن أخرى ، حيث يحتمل أن يوجد أو لا يوجد بعوض يقوم بنقلها . ويبدو أنه لا يوجد فرق في قابلية الأنافل للمتصورة المنجلية المقاومة أو الحساسة للدواء . فعلى سبيل المثال وجد أن أنفيل ستيفنسي في غرب آسيا والأنفيل العربي (كان يعرف فيما قبل بأنفيل جامبيا ب) في كاتو بنيجيريا ، واللذين جمعا من مناطق بعيدة جدا عن بؤر مقاومة الكلوروكين المعروفة ، لها كفاءة عالية كتناقلين للذرار عديدة المقاومة من جنوب شرق آسيا .

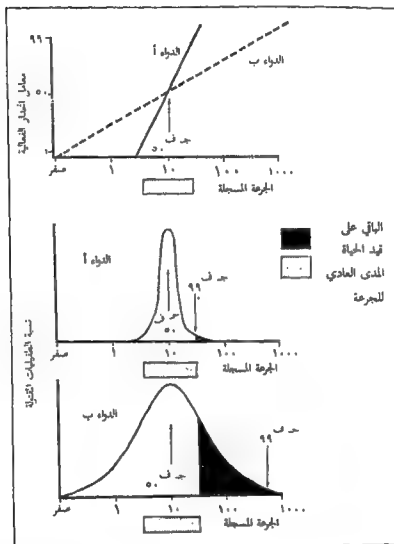
وتؤثر متغيرات كثيرة متعلقة بالثوي والنافل والعلاج على عملية انتقاء طفيليات الجداء المقاومة للدواء وبقيائها على قيد الحياة وتكاثرها عمليا أو في مناطق بعيدة . ومن شأن علاج أعداد كبيرة من الأشخاص المصابين واستمرار العلاج لمدة طويلة وتعرض العديد من الطفيليات للدواء في جسم كل مريض أن يساعد على انتقاء الذري المقاومة للدواء . ويعتمد تكاثر الذرية المقاومة على توافر ظروف وبائية وموتية . وفي هذا الصدد يعتبر الاستعمال الواسع النطاق للدواء اكتسبت ضده مناعة عاملا هاما في كبح منافسة الذري المحلية الحساسة

للدواء . وأثناء النقل بواسطة البعوض يمكن أن يحدث اتحاد وراثي بين الأطوار الجنسية للطفيليات مرة أخرى وذلك في حالة ما إذا ما تناولت البعوضة ذببتين أو أكثر من العرسيات gametocytes التي توجد في نفس الوقت في شخص واحد أو تتغذى على أشخاص يحملون ذرار مختلفة ، وينتج عن هذا التهجين بين ذرار مختلفة تغير في درجة الحساسية للدواء . أما في حالة انعدام التهجين ، تصمد مقاومة ذرية المتصورة المنجلية للكلوروكين أمام عدة دورات بالبعوض دون أن تنخفض . وعلى العكس من ثبات مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين في البعوض والثري البشري ، في حالة عدم وجود ضغط دوائي ، لاحتال عدم نمو الذراري الحساسة ، فإن الذراري المقاومة للبيبيكتامين تتراجع عند زوال الضغط الدوائي ، وتعمل عملها الذراري الحساسة للبيبيكتامين .

وقد ظهرت المقاومة للبروغوانيل والبيبيكتامين عقب بدء استعمال هذه المركبات بمدة قصيرة ، في حين أن مقاومة الكلوروكين لم تظهر لسنتين عديدة ، ومازالت غير موجودة بصفة عامة في أفريقيا وهي أكثر المناطق تعرضاً للجذاء . ويبدو أن لهذا التناقض سببين يتمثل أولهما في أن الطفيليات المتحورة لها قدرة على التغلب ظاهرياً على الكبح الناتج عن إعاقه البروغوانيل والبيبيكتامين للإنظيم المختزل لثنائي هيدرو فولات وذلك بدرجة أكبر من قدرتها على التغلب على الآثار المقعدة لمركبات ٤ - أمينوكينولين . وثانيهما أن هذه المجموعات الدوائية تختلف في العلاقة بين الجرعة والفعالية اختلافاً بيناً (الشكل ٣٠) . وفي الرسم البياني المبين أعلى الشكل تتمثل العلاقة بين الجرعة والمفعول بالنسبة للكلوروكين (الدواء أ) في خط شديد الميل ، بينما يكون الخط أقل ميلاً في حالة البروغوانيل (الدواء ب) . وقد كان تعليق بيترز (١٩٦٩) على الكلوروكين كما يلي :

« بزيادة الجرعة زيادة بسيطة يتغير المفعول من حوالي ١٪ إلى ٩٩٪ وسهل تصور أن جرعة في حدود الجرعة المحتملة يمكن أن تقتل معظم الطفيليات . وهكذا تتضائل فرص الطفيلي المقاوم في التغلب على الجرعة المحتملة في مستوى حدها الأعلى . وعلى العكس من ذلك ففي حالة البروغوانيل على سبيل المثال تستوجب زيادة فعالية الدواء (وهي على أية حال موقفة فهو المتصورات وليست قاتلة لها) من ١٪ إلى ٩٩٪ زيادة ضخمة في الجرعة ، ومن المستحيل ظاهرياً زيادة الجرعة للحصول على فعالية تصل إلى ١٠٠٪ ومن السهل نسبياً على الطفيليات التي تصمد أمام جرعات أكبر من ج.ف. ٩٩ ، أن تبقى على قيد الحياة

الشكل ٣٠ - منحنيات العلاقة بين الجرعة والاستجابة
لمجموعتين من المركبات المضادة للبداء
الكلووروكين (الدواء أ) والبروغوانيل (الدواء ب)^(١)



(١) المصدر : Peters. W. (1969) Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 63: 25.

وبافتراض أن متوسط الجرعة المعطاة يمثل تقريبا ج.ف ٥٠ في كل حالة ، فإن هذا يتيح بوضوح فرصة للذريائي المقاومة للبروغوانيل للبقاء على قيد الحياة بدرجة أكبر بكثير من فرصة الذريائي المقاومة للكلوروكين حينما يتعلق الأمر بالبروغوانيل والكلوروكين على التوالي . أما بالنسبة لعامل الزمن فإنه من الواضح أن الذريائي المقاومة للكلوروكين الموجودة فعلا تحتاج إلى وقت أطول من الذريائي المقاومة للبروغوانيل حتى تظهر » .

وفي هذا السياق فإن انتقال كميات صغيرة من البيهيتامين عن طريق لبن الثدي من أمهات تحت العلاج إلى رضّع يواجهون أصابات ذات كثافة طفيلية عالية للمرة الأولى ، يعرض العديد من الطفيليات المطفرة لكميات من الدواء أقل من المستوى العلاجي ، ويمثل هذا ظروفا مثل لانتقاء الذريائي المقاومة . ومن شأن المستويات العالية للمناعة في الأتوائم المحتملين أن تخلق تمييزا ضد العدد القليل من الطفيليات التي تمثل الموجة الأولى المقاومة للكلوروكين . فمن بين العدد الأصلي الأكبر كثيرا الذي يقاوم البروغوانيل أو البيهيتامين ، تغلب بعض الطفيليات على التأثير غير التام للمناعة المكتسبة . ويرجع إلى حد ما بطء انتقال المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين والتي يمكن أن تكون قد استقدمت بالفعل إلى أفريقيا ، إلى المستويات العالية لمناعة التوري الأفريقي عنها في سكان جنوب شرق آسيا وأمريكا الجنوبية . وقد تم مؤخرا دحض الاعتقاد بأن ذريائي المتصورة المنجلية المحلية في أفريقيا وغرب آسيا (وهي مناطق توجد بها ذرار من المتصورة المنجلية شديدة الحساسية للكينين منذ أمد بعيد) غير قادرة على إنتاج ذرار مقاومة للكلوروكين ، وذلك بعد أن أمكن عمليا تطوير هذه المقاومة في ذرية من جامبيا .

التصرف على المقاومة

تأتي التقارير التي تتحدث عن اخفاق مقرر علاجي ما في إحداث مفعوله المتوقع على جميع الجداء من مستشفى أو عيادة ، وتكون محلا للشك نتيجة للزيادة غير العادية في عدد الحالات أثناء العلاج الظني . وربما يكتشف ذلك من خلال الاختبار المقصود للأدوية . كما يلاحظ ذلك أيضا في حالات الجداء الوافدة من منطقة في العالم تنفشي فيها ظاهرة المقاومة للدواء . ومن المهم الحصول على معلومات أساسية عن درجة حساسية الطفيل لمضادات الجداء ، وذلك في الأماكن التي يشتبه في وجود مقاومة للدواء فيها ، وأيضا في الأماكن التي تبدو فيها الاستجابة للأدوية طبيعية .

وهناك عدة طرائق يمكن إجراؤها ميدانيا أو في العيادة . ويعتمد اختيار الطريقة الملائمة على مستوى المناعة عند الأفراد الذين يتم فحصهم ، وحالتهم السريرية والمدة التي يمكن متابعتهم طبيا خلالها ، واحتالات إصابتهم بالمرض مرة ثانية أثناء فترة الملاحظة . وقد وضعت عدة طرائق للكشف عن مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين ، ويمكن إجراؤها في حالة الأدوية الأخرى المبيدة للمتقسيمات schizontocides ، وهي تشمل ما يلي (انظر الشكل ٢٧ والملحق ٥) :

(١) الاختبار الميداني المعياري : يتمثل في إعطاء ٢٥ مغ/كغ من قاعدة الكلوروكين لمدة ثلاثة أيام (١٠ مغ/كغ في اليومين الأول والثاني ثم ٥ مغ/كغ في اليوم الثالث) مع مدة ملاحظة تبلغ ٧ أيام («اختبار الأيام السبعة»).

(٢) نفس الاختبار الأول مع استمرار الملاحظة ٢٨ يوما («الاختبار الممتد»). ويفضل هذا الاختبار على الاختبار الأول فقط في حالة عدم تعرض المريض لمدى جديدة في خلال ٢٨ يوما .

(٣) اختبار الجرعة الواحدة (« الاختبار البديل ») يتمثل في إعطاء ١٠ مغ/كغ من قاعدة الكلوروكين . ويطبق هذا الاختبار في الظروف التالية :

- (أ) حينما يتعذر إعطاء علاج لمدة ثلاثة أيام لأي سبب .
- (ب) في المناطق الموبوءة بدرجة عالية حيث اصطلح على اعتبار هذه الجرعة علاجاً معيارياً وذلك نتيجة للمناعة المرتفعة بين السكان .
- (ج) بوصفه طريقة أولية للتحري قبل تطبيق علاج الأيام الثلاثة المعياري .

ويفضل تعاطي الكلوروكين بالفم وليس بالحقن بالرغم من احتمال حدوث قيء بعد الجرعة الأولى ، وخاصة إذا أخذ الدواء والمعدة فارغة ، وذلك للأمان وسهولة الاستعمال وتماثل النتائج على نحو ما توفره هذه الطريقة . ويقم الاختبار بفحص طبقة شبيكة من الدم ، حيث أن هبوط الحمى لا يعتبر مقياساً يعول عليه في تقييم مفعول الدواء ضد الطفيلي .

ولا يمكن التمييز بين المعادوات وتكرار الإصابة ، لأنه لا يمكن دائما استبعاد انتقال المرض في الظروف الميدانية . وعلى ذلك تعتمد المقاومة بدرجة RII و RIII على استجابة طفيليات الدم parasitaemia اللاجنسية في خلال الأسبوع الأول من العلاج . وفي حالة استبعاد احتمال العدوى الجديلة فقط ، يمكن أن تعطي مراقبة المرضى لمدة ثلاثة أسابيع إضافية («الاختبار الممتد») دليلاً قاطعاً بدرجة أكبر على معاداة وجود الطفيليات بالدم مما يسمح للمراقب بالتمييز بين الحساسية (S) والمقاومة من الدرجة الأولى RI .

والأسباب واضحة يجب استبعاد الحالات الحرجة الخطيرة المتأخرة من الاختبار ، وإعطائها علاجا بدلا كالكيين . كما يجب أيضا استبعاد الأشخاص ذوي الإصابات المزدوجة وخاصة المتصورة البولية التي يمكن أن تستمر لمدة سبعة أيام رغم حساسيتها للدواء . ويفضل ضم أشخاص ذوي تعداد طفيل مرتفع ، أي الأطفال الصغار في مناطق التوطن الشديد . ويجب تعيين إفراغ الكلوروكين في البول كلما أمكن (انظر الملحق ٤) .

تفسير الاختبارات الميدانية

(١) يعتبر المرض إما حساسا (S) أو مقاوما بدرجة RI إذا لم تكن هناك طفيليات لاجنسية في اليوم السادس مع اختفائها تماما في اليوم السابع . وإذا استبعد حدوث عدوى جديدة لمدة ثمانية وعشرين يوما يعتبر عدم ظهور الطفيليات مرة واحدة حتى اليوم الثامن والعشرين دليلا على الحساسية (S) وذلك عند استخدام الاختبار الممتد .

(٢) وتعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RI إذا ما اختفت لمدة يومين متتاليين على الأقل ثم عادت وظهرت في اليوم السابع وذلك باستخدام (اختبار الأيام السبعة) . وإذا استبعد حدوث عدوى جديدة لمدة ثمانية وعشرين يوما ، مع استخدام الاختبار الممتد ، دلت معاودة الطفيلي للاجنسي في خلال ثمانية وعشرين يوما استجابة بدرجة RI.

(٣) عند عدم التخلص الكامل من طفيليات الدم اللاجنسية مع انخفاضها إلى ٢٥٪ أو أقل من مستواها الأصلي قبل الاختبار وذلك خلال الثنائي والأربعين ساعة الأولى من العلاج ، تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RII.

(٤) وإذا كانت نسبة الانخفاض في طفيليات الدم أقل من ٧٥٪ خلال الثنائي والأربعين ساعة الأولى أو استمرت على نفس المستوى أو استمرت في الزيادة ، تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RIII للجرعة الميالية من الدواء .

الاستجابات التي تجرى في المستشفيات والمراكز المرجعية

يتم تقييم المقاومة ضد الدواء المبيد للمقسعات بالنسبة لبداء المتصورة المنجلية ، ليس فقط عن طريق التجارب الميدانية ولكن أيضا عن طريق الاختبارات السريعة لاستجابة المرضى المُعالَجن من إصابات حادة في مستشفيات أو مراكز مرجعية متخصصة ، حيث تتاح الفرصة للمراقبة الممتدة في ظروف لا تسمح بحدوث عدوى جديدة . ومن المحتمل أن تنجح الدرجات العالية من الطفيلية المعتادة في الإصابات الحادة اختباراً أفضل للحساسية أو المقاومة من الدرجات الأقل ، الشائعة بين حملة الطفيليات بدون أعراض . وقد تم تكيف

للمصورة المنجلية مع القرد الأصم ، ويوفر هذا طريقة حيوية بديلة قيمة لدراسة حساسية طفيليات مرداء الانسان للدواء .

ومن الضروري ، للربط بين المشاهدات الميدانية الهامة والتحديد المفصل للزاري برداء الانسان في مراكز البحوث ، إيجاد وسيلة للتعاون الوثيق بين هذين المصدرين من مصادر المعلومات .

اختبار في الزجاج لتقدير المفعول المبيد للمقسّمات المتصورة المنجلية في الدم

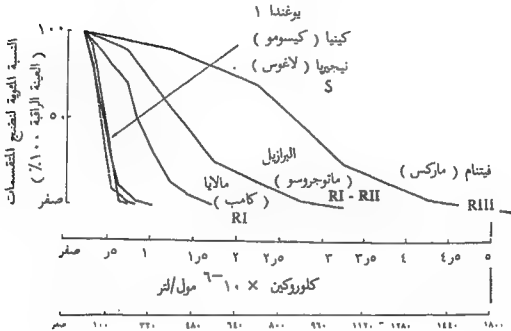
أظهرت المشكلات الملزمة لإجراء الاختبارات الميدانية وفي المستشفيات ضرورة تطوير اختبار في الزجاج *in vitro* يمكن استخدامه لدراسة استجابة المتصورة المنجلية لمتنوع الأدوية المبيدة للمقسّمات . ومن شأن التجارب التي تجري في الزجاج على عينات من دم المرضى أن تقلل إلى أدنى حد التباين في الاستجابة الظاهرية للأدوية الناتج عن المناعة ، وكذلك الصعوبات العملية في معالجة المرضى الذين لا يمكن متابعتهم بسهولة .

ومركبات ٤ - أمينوكينولون مثل الكلوروكين والأميدياكين وكذلك كابتحات الإنزيم المختزل لتنائي هيدروفلات ، مثل البيوتامين والسكلوغوانيل ، تكبح نضج الطفيليات في الزجاج *in vitro* . ويمكن تقييم مدى هذا الكبح بمقارنة درجة النضج في عينات راقبة *control samples* من الدم ، بدرجة النضج في عينات تحتوي على الدواء . وتمثل النسبة المعروفة للأشكال الحلقية التي تتحول إلى مقسّمات في شكلها الطبيعي محمية على أكثر من نواتين ، نقطة القياس المفيدة في التقييم الكمي للنضج (انظر الملحق ٦) .

وقد استخدم هذا الاختبار ميدانيا على نطاق واسع في السنوات الأخيرة وثبتت جدواه في تعيين أنماط استجابة المتصورة المنجلية للكلوروكين وغيره من الأدوية . وفي الآونة الأخيرة جرت مواءمته في شكل اختبار دقيق (انظر الملحق ٦) ، لأن جمع عينات الدم من الشعوب الدمية بدلا من الأوردة يلقى قبولا بدرجة أكبر بين سكان كثير من المناطق الريفية .

وأظهرت النتائج الميدانية لهذا الاختبار وجود علاقة جيدة مع نتائج الاختبار في الجسم الحي *in vivo* وخاصة فيما يتعلق بالحساسية ونوهي المقاومة RI و RIII (الشكل ٣١) . ومع هذا يستلزم الأمر إجراء مزيد من الاختبارات الميدانية جنباً إلى جنب مع الاختبارات التي تجري في الزجاج وفي الجسم الحي للتأكد من مدى اعتبار الاختبار في الزجاج مؤشراً يعتمد عليه لمسوى الاستجابة للدواء في منطقة ما .

الشكل ٣١ - حساسية المتصورة المنجلية للكلوروكين في الزجاج *in vitro*
وفي الجسم الحي *in vivo*^(١)



كلوروكين ميكروغرام قاعدي لكل ١٠٠٠ مل دم

(١) من سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٥٢٩ ، ١٩٧٣ .

الفصل السادس

الاستعمال السريري للأدوية المضادة للبداء

بالرغم من إدخال مسحوق الكينا ، وهو العلاج النوعي الأول للبداء ، إلى المجال الطبي في مطلع القرن السابع عشر إلا أن استعماله كان دائما عشوائيا وغير مرضي . وأسباب ذلك متعددة كما بين راسل (١٩٥٥) . ويمكن بعض هذه الأسباب في الخلط بين النباتات المختلفة والكينا ، وغش قشور الجيزويت الأصلية ، وعدم كفاية الجرعات ، وعدم التشخيص الدقيق لحالات البداء .

ولكن حتى في منتصف القرن التاسع عشر عندما أصبح الكينين متوافرا بكمية ، لم تكن نتائج العلاج مرضية دائما وذلك لأسباب أخرى . وتمثل بعض هذه الأسباب في اختلاف الاستجابة للمراحل المتتالية لمرض متصورات plasmodia الانسان ، ووجود أربعة أنواع مختلفة منها ، ووجود ذرار جغرافية متنوعة بالنسبة لكل نوع ، ونتائج العلاج غير المتوقعة التي تعتمد على درجة مناعة الأفراد والجماعات الكبيرة ، وكذلك عدم فهم ظاهرة النكسات .

وقد أتى القرن العشرون بسلسلة من مضادات البداء الإصطناعية ذات الأهمية الملحوظة ، كما جاء بتفسير للغموض الذي أحاط بنمو المتصورات البشرية خارج الكريات الحمر ، وكشف عن الجوانب الخفية والمعقدة للاستجابة المناعية . ولكن النظرة العلاجية للمعالجة الكيميائية للبداء شابتها بعض الصعاب مرة أخرى نتيجة لظهور وانتشار درجات متنوعة من المقاومة في المتصورات البشرية لمعظم المركبات الاصطناعية . وبالإضافة إلى ذلك فكلما استحدثت مضادات للبداء أكثر فعالية وانتشر استعمالها أبلغ عن آثار ضارة مختلفة للعلاج أو للوقاية المديدة . وكانت هذه البلاغات غير مؤكدة أحيانا .

ولكن يبدو في الوقت الحاضر أن هناك أخطاء علاجية كثيرة في علاج البداء مردها إلى التشخيص المتأخر أو عدم تشخيص المرض ، وخاصة في كثير من البلدان المتقدمة التي لا تعرف المهن الطبية فيها المظاهر المتغيرة لهذا النوع أو غيبه من الأمراض المداية . وعلى ذلك فإن تقديم وصف موجز للأعراض والتنوع في المسار السريري للبداء لا يعتبر في غير محله .

المسار السريري للجذاء

بعد انقضاء فترة حضانة تتراوح بين ٧ و ٣٧ يوما في معظم حالات الجذاء المنقولة طبيعيا (يمكن أن تمتد فترة الحضانة في بعض ذراري المتصورة النشيطة أشهراً عديدة) تظهر العلامات التحذيرية الأولى بشكل مفاجيء إلى حد ما ، وتشمل الصداع ، والوعكة ، وفقد الشهية ، والغثيان ، وآلام العضلات ، والتعب ، والدوار dizziness . ولكن يجب التأكيد على أنه في كثير من الأحيان تظهر أعراض سريرية للخمج في خلال سنة ، وذلك فيمن تعاطوا أدوية وقائية أثناء إقامتهم في منطقة بردائية أو تعاطوها لبعض الوقت بعد عودتهم إلى منطقة معتدلة المناخ . وينطبق هذا بشكل خاص على أحماج المتصورة النشيطة والبيضوية والوالبية . وليس من المعتاد في هذه الظروف ملاحظة أحماج المتصورة المنجلية بعد مضي أكثر من ثلاثة أشهر على العودة إلى بلد غير موبوء بالجذاء .

وتبدأ نوبة الجذاء في صورتها النموذجية بشعور بالبرد مصحوب بقشعريرة وشحوب وزقازق ويحتمل حدوث نوبة اختلاجية في الأطفال . ويمكن أن تؤدي أعراض أخرى تشمل السعال الجاف والاثم البطني والقياء إلى تضليل الطبيب وتشخيص المرض كأنفلونزا أو حالة معدية معوية . كما يمكن الانتباه خطأ في وجود مضاعفات جراحية متنوعة في حالات الجذاء الناتجة عن نقل الدم من مثيرع مريض . وتستمر الحمى لعدة أيام قبل أن تأخذ شكلا دوريا . وتتكون النوبة النموذجية من مرحلة برد ، ومرحلة حمى ، ومرحلة تعرق على التوالي ، ويحدث هذا كل ٤٨ ساعة في حالة برداء المتصورتين النشيطة والبيضوية ، وكل ٧٢ ساعة في حالة برداء الربيع quartan malaria .

وليست هذه الأعراض التقليدية هي الشائعة . فمن ناحية ، تصحب الخمج في الأشخاص الذين سبق أن أصيبوا بالمرض أعراض معدلة ، وغالبا ما تكون أقل حدة نسبيا . ومن ناحية أخرى ، تزداد نسبة حدوث تغيرات في المسار السريري للمرض في الأشخاص غير المنيعين ، وفي حالات خمج المتصورة المنجلية تكون هذه التغيرات خطيرة ومضلة وتؤدي إلى الوفاة . وكثيرا ما تكون الحمى غير المنتظمة مع الأعراض التحذيرية المعتادة هي الصورة المرضية الوحيدة لجذاء المتصورة المنجلية . وتحدث نتيجة لسرعة تكاثر طفيلي هذا النوع وميله لغزو الأعضاء الداخلية ، مضاعفات خطيرة يمكن أن تظهر بشكل مفاجيء ومثير . ويبدل النعاس drowsiness ، والسبات coma ، والغثيان ، والإسهال المدم وققر الدم الانحلالي الحاد ، ووذمة الرئة ، وفرط الحرارة ومتلازمة الصدمة ، والقصور الكلوي ، على

إصابة أعضاء مختلفة . ويتحتم التوصل إلى التشخيص السريع والعلاج المناسب الفوري في كل حالة من حالات برداء المتصورة المنجلية وخاصة في الأشخاص غير المنيعين .

وفي الأطفال مماثل نسيج البداء أمراضا عديدة وحالات جراحية غامضة .

وتوجد تفاصيل التشخيص السريري التفريقي differential للبداء في الكتب الدراسية النموذجية . ويجب التأكيد مرة أخرى على أن التشخيص المبكر والدقيق للبداء في أي شخص يعاني من حمى ذات أصل غامض يعتبر ذا أهمية بالغة في الوقت الحاضر ، نظرا للازداد الكبير في فرص العدوى نتيجة لكثرة السفر إلى مناطق مدارية موبوءة ، حتى وإن اقتصر ذلك على مجرد البقاء لمدة قصيرة في المطار . ولذلك يجب الحصول على معلومات صحيحة عن أسفار كل المرضى وتاريخهم الطبي كإجراء روتيني . ويمكن أن تدل المعلومات التي يقدمونها عن البلدان التي زاروها ، على احتمال وجود مقاومة للدواء في بعض الإصابات .

وبالرغم من أن وجود المتصورات plasmodia في الدم يؤكد تشخيص المرض ، إلا أن أي تقرير سلبي وحيد لا يستبعد احتمال حدوث البداء . ويجب أخذ طبقات دم سمكة متعددة في الحالات المشتبه فيها وفحصها بمعرفة تقني كفاء . والتحديد الصحيح لنوع طفيلي البداء يتيح قدرًا كبيرًا من التوجيه في علاج المريض .

وإذا كان الفحص السريع للدم غير ممكن وتشخيص البداء غير مستبعد فلا يجب أبداً تأخير العلاج الملائم . فلابد من أخذ عينات من الدم على أن يبدأ العلاج دون انتظار لنتيجة الفحص .

وفي حالة برداء المتصورة المنجلية المؤكدة يجب اختبار اختفاء الطفيليات بعد العلاج بواسطة سلسلة من فحوص الدم (مع تقدير كثافة الطفيلي إذا أمكن ، بحساب تعداد الطفيلي) تجري مراراً وتكراراً ، وإن أمكن يوميا ، لرصد نتائج العلاج . كما يجب إجراء فحوص للدم مرة أسبوعيا لمدة ٤ أسابيع بعد العلاج من أجل الكشف عن احتمال معاودة الإصابة . وبندل ظهور الطفيلي في الدم مرة أخرى لدى مريض في منطقة غير موبوءة بالبداء إما على عدم كفاية جرعات الدواء أو مقاومة ذرية الطفيلي للدواء معين .

وقد حدثت عدة وفيات ، وطالت مدة المرض على نحو غير ملائم بسبب التباطؤ في التشخيص والإهمال في توفير العلاج السريع . وإذا تذكرنا أن متقسمة schizont واحدة من المتصورة المنجلية داخل الكريات الحمر تنتج في المتوسط ما بين ثماني أقاسيم merozoites وأربع وعشرين أقسومة ، وأن تكاثر الطفيليات يتكرر في كل دورة نمو داخل الكريات الحمر

مدتها ٤٨ ساعة ، فهنا السبب في أنه حتى الخمج الأولي البسيط يمكن أن يلحق أبلغ الضرر بالمرضى . ويمكن أن تصل نسبة الكريات الحمر المصابة بالطفيل بسرعة إلى ٥٠٪ و ١٠٪ وحتى ٢٠٪ ، كما يلاحظ في طبقة الدم . ولكن هذا لا يعطي دليلاً كاملاً على تركيز الطفيليات في الأعضاء الداخلية . ويبدو أنه عندما يصل تعداد الطفيل في الدم المحيطي إلى ١٠٪ من الكريات الحمر يصل معدل الوفاة في الأشخاص غير المنيعين إلى أكثر من ٥٠٪ بالرغم من العلاج ، وذلك بسبب احتمال وصول الخمج إلى الجهاز العصبي المركزي .

علاج البداء الحادة^(١)

يتمثل الهدف الرئيسي لعلاج البداء الحادة في القضاء على أشكال الطفيل الموجودة داخل الكريات الحمر في الدورة الدموية والأعضاء الداخلية حيث تسبب الأعراض المرضية . ولكن توجد مهمة أخرى لا تقل أهمية عن ذلك وهي الحفاظ على الوظائف الفيزيولوجية للمريض وذلك بالتصدي لآثار المرض بطرق متنوعة . وتنطوي القفلة للتطورات السريعة وتقييم الحالة الفردية لكل مريض على أهمية بالغة . ولا مغالاة في التأكيد على أهمية التمرض السليم . وأكثر الأدوية العلاجية فائدة هي المبيدات الفعالة للمتقسيمات مثل الكينين ومركبات ٤ - أمينوكينولين . وفي حالة المقاومة للمركبات الأخيرة تستعمل بعض المركبات الأحدث . والعلاج الأولي للبداء الحادة لا يختلف باختلاف نوع الطفيل ، باستثناء بعض الظروف المعينة مثل الخمج الحاد بالمصورة المتجلية في الأطفال أو الأفراد غير المنيعين . ويقتصر الاختلاف على علاج المتابعة في حالات البداء الناكسة relapsing malaria .

ومن الممكن أن تختلف حساسية ذراري طفيليات البداء الوافدة من مناطق جغرافية مختلفة وذلك بدون إنشاء ظاهرة المقاومة الحقيقية . وبالتالي يجب ألا يكون النظام العلاجي شديد الصرامة . فإلى جانب التباين المحتمل في جرعات الدواء تبعاً لوزن المريض ، يجب أن يسترشد الممارس العام أثناء الممارسة السريعة بأعراض المرض ونتائج فحص الدم للكشف عن الطفيليات ، وكذلك المعلومات الأخرى عن الدم . وعندما تشدد وخامة أعراض البداء الحادة يتحتم البدء في العلاج النوعي والعام كما هو مبين في القسم التالي .

(١) في حالة علاج البداء بواسطة عاملين مساعدين لأحد من وضع جدول جرعات الأدوية الرئيسية . ويمكن الاستفادة من الإرشادات الواردة في الشكل ٣٢ .

وبالرغم من حلول مضادات البزء الاصطناعية الحديثة محل الكينين إلا أنه مازال دواء قويا يعول عليه . ويمكن إعطاء ثنائي هيدروكلوريد أو سلفات الكينين على شكل محلول أو محاقظ (كبسولات) أو أقراص . ولا تنصح بعض الأقراص المكسوة بالسكر بشكل تام إذا تصلبت القشرة السكرية نتيجة للتخزين لمدة طويلة . ويحمل الأطفال الكينين بدرجة جيدة ، ويتعين تقدير جرعاتهم نسبيا عند الحد الأعلى لنطاق الجرعة . ولكن لكي يحدث الأثر العلاجي التام للكينين يجب الاستمرار في العلاج لمدة أسبوع أو عشرة أيام على الأقل . ولذا يفضل عادة استعمال مركبات ٤ - أمينوكينولين . ويعتبر الكلوروكين بصفة عامة أكثر الأدوية العلاجية فعالية . وقد تأكدت قيمته وندرته آثاره الضارة طوال ثلاثين عاما من الاستعمال في جميع أنحاء العالم . ويتوافر هذا الدواء على شكل ثنائي الفسفات أو السلفات ويعد كبير من الأسماء التجارية ، وفي شكل أقراص يتراوح محتواها من القاعدة بين ١٠٠



في مفعولهما المضاد للمتصورات anti plasmodial . وهناك بعض البيانات على أن للدواءين فعالية أكبر قليلا ضد ذراري المتصورة المنجلية التي تظهر حساسية متناقصة للكلوروكين .

وتعتبر فعالية البيماكين والبيهيبتامين والبروغوانيل (أو مشتقاتها) بوصفها أدوية مبيدة للمتقسمات غير كافية لعلاج الداء الحادة . ومن ناحية أخرى استعملت توليفات متنوعة من الكينين مع الكلوروكين أو البيهيبتامين أو السلفونات أو السلفوناميدات في حالات كانت استجابة المريض فيها للكلوروكين وحده بطيئة . ويوجد المزيد من المعلومات عن علاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين في الصفحات ١٧٣ — ١٧٥ .

ويبين الجدول ٧ العلاج بالقم الذي ينصح به بصورة عامة في حالات الداء المتوسطة الشدة في البالغين متوسطي الوزن .

وفي الأماكن غير الموبوءة يمكن تأكيد عدم حدوث معاودات لداء المتصورة المنجلية بعلاج للمتابعة يتمثل في ٣٠٠ مغ من الكلوروكين أو الامودياكين ويؤخذ مرة واحدة كل أسبوع لمدة شهر .

وقد استبعد المياكين من الجدول ٧ لأنه ، وقد تقادم ، يمكن أن يسبب آثاراً ضارة متنوعة . ومع ذلك فإذا لم تتوافر أدوية أخرى ووجد مخزون من المياكين فإنه يستعمل بجمعة مقدارها ٢٠٠ مغ كل ٦ ساعات في اليوم الأول تتبعها جرعة قدرها ٣٠٠ مغ يوميا خلال الأيام الستة التالية بحيث تصل الجرعة الكلية إلى ٢٦٠٠ مغ .

ويوضح الجدول أيضا أهمية جرعة التحميل في اليوم الأول من العلاج لتحقيق تركيز عال من الدواء في المصورة (البلازما) بأسرع ما يمكن . ويعتبر هذا أقل أهمية بالنسبة للكينين الذي يتوافر بيولوجيا بمعدل أسرع ولكنه أيضا يفرغ بسرعة خارج الجسم .

ومعظم هذه الأدوية ، وهي عادة في شكل أقراص ، شديدة المرارة ، ويجد بعض المرضى وخاصة الأطفال صعوبة في بلعها . ويمكن معاوتهم على ذلك بإعطائهم قدرا كبيرا من اللبن أو عصير الفاكهة . وبدلا من ذلك يمكن سحق الأقراص وخلطها بالعسل أو الحرق . ولابد من التأكد من أن المريض يبلع الأقراص ولا يتقيأ بعد بلعها .

ويمكن الحصول على مفعول جيد باستعمال الأدوية المضادة للداء عن طريق الشرح . وتستخدم هذه الطريقة في عدة بلدان لعلاج الأطفال بوجه خاص . وتصل جرعة مركبات ٤ - أمينوكينولين في اللبوس الشرجي إلى ضعف الجرعة المستعملة في العلاج بالقم .

ويرتبط معنى المصطلحين « معاودة » و « ناكسة » بمصدر النشاط المتجدد للطفيل حتى أنه ليس من السهل التفرقة السريرية clinical القاطعة بينهما عمليا . ويرجع ظهور الأعراض والطفيل في الدم مرة أخرى إلى أسباب مختلفة . فأولاً يحتمل إخفاق العلاج في القضاء على كل طفيليات البداء لعدم كفاية الجرعات من الدواء المناسب ، أو نتيجة خطأ الشخص المسؤول عن العلاج ، أو عدم التزام المريض بالمقرر العلاجي الموصوف ، أو نتيجة لفقد جزء من الدواء الذي تم تناوله بقاء المريض .

وثانياً : يحتمل أن تكون الجرعة مناسبة ولكنها غير كافية بالنسبة لمريض بدين ، وبشكل خاص مع الطفيلية parasitaemia الكثيفة إلى حد ما ، سواء كان الطفيل المسبب للإصابة هو المتصورة المنجلية أو أي نوع آخر .

وأخيراً ف فيما يتعلق بالمتصورة المنجلية على وجه الخصوص يحتمل أن تكون الجرعة العادية من دواء فعال غير كافية نتيجة لإثناء النية المعنية مقاومة نوعية للدواء أو لمجموعة الأدوية المستعملة في العلاج . وفي هذه الحالة ينبغي استعمال أدوية بديلة تكون النية المعنية حساسة لها ، أما تفاصيل هذه الطريقة فهي مبينة في الصفحات ١٧٣ — ١٧٥ .

ومع ذلك يمكن الوقاية من الأحمال المعاودة للمتصورة المنجلية أو الأنواع الأخرى من الطفيليات التي لا تبدي مقاومة حقيقية للكينين أو مركبات ٤ - أمينوكينولين بالجرعات المناسبة للنوبة الحادة ، وذلك عن طريق علاج متابعة بجرعات كابنة من أي مبيد قوي للمتقسيمات schizonticide . ويعتبر المقرر العلاجي المتمثل في إعطاء الكلوروكين أو الأمودياكين (٣٠٠ مغ من القاعدة مرة واحدة أسبوعياً) لمدة ٤ — ٨ أسابيع مناسباً في معظم الأحوال . ومع ذلك يحتمل أن يكون لمقرر علاجي كبتي جديد قصير الأجل تستعمل فيه توليفة من أحد السلفوناميدات مع دواء مضاد للقلويات ، فائدة في المناطق التي توجد بها مقاومة لمركبات ٤ - أمينوكينولين .

وعندما يحقق البرنامج المحلي لاستئصال البداء (الملاريا) إيقاف العدوى أو يوشك على ذلك ، يفضل منع دخول المرض مرة أخرى بالقضاء بأسرع ما يمكن على عرسيات المتصورات المنجلية التي لا تتأثر بالأدوية المبيدة للمتقسيمات مثل مركبات ٤ - أمينوكينولين أو الكينين . ولهذا الغرض بشكل خاص تكفي جرعة واحدة تبلغ ٤٥ مغ من الهياكين لإبادة عرسيات المتصورات المنجلية الموجودة في الدم . وكبدل لهذا يمكن إعطاء جرعتين مقدار كل منهما ٢٥ مغ من البيتينامين يفصل بينهما أسبوع للحصول على المفعول المبيد للأبواغ ، ومنع الانتقال بواسطة البعوض ، شريطة أن تكون ذرية الطفيل غير مقاومة للدواء .

وفي الحالات الحقيقية للمرض الناكس التي تسببها المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية ، تبدي نسبة من هذه الحالات معاودة للأعراض وظفيليات الدم بعد فترات فاصلة مختلفة تبلغ أسابيع أو أشهراً بعد شفاء ظاهري من النوبة الحادة باستعمال الأدوية المبيدة للمتقسمات . ويحتاج الشفاء الجذري في هذه الحالة إلى مقرر علاجي باستعمال أحد مركبات ٨ - أمينوكينولون المستعملة بشكل عام وأشهرها البيرماكين وهو أكثر أدوية هذه المجموعة فعالية وأقلها سمية . وعادة يشتمل المقرر العلاجي الموصوف على ١٥ مغ من البيرماكين يوميا لمدة ١٤ يوما . وتبدل التقاليد الخاصة بعدد كبير من المرضى الذين تم علاجهم بالمقرر المذكور ، حتى في المناطق التي ينتشر فيها عوز إنظيم نازعة هيدروجين ٦ - فسفات الفلوكوز G6PD على أن هذا المقرر يتحملة المرضى عموما بدرجة جيدة . كما أن انحلال الدم ، إذا حدث ، يكون معتدلا وبعدها ذاتيا . ويؤدي تخفيض مدة هذا العلاج إلى ٥ - ٧ أيام إلى نقص كبير في حالات الشفاء الجذري المتحقق . أما زيادة الجرعة اليومية إلى ٣٠ مغ فعادة ما تؤدي إلى نتائج مُرضية لأن العلاج الجذري يزيد بزيادة الجرعة الكلية من هذا الدواء . ولكن الآثار المؤذية (معص بطني وإسهال وأعراض معدية معوية أخرى) تحدث بزيادة من التواتر . ولهذا السبب ، وعلى الأخص بسبب احتمال حدوث انحلال الدم في المرضى الذين لديهم عوز إنظيم نازعة هيدروجين ٦ - فسفات الفلوكوز G6PD ، يتعمم زيادة الجرعة اليومية من البيرماكين تحت إشراف طبي^(٢) .

وهناك دليل على أن بعض ذراري المتصورة النشيطة ، وعلى الأخص الواردة من جنوب غرب المحيط الهادي ، تحتاج إلى جرعة يومية تبلغ ٢٢.٥ - ٣٠ مغ لمدة أربعة عشر يوما . ومن الواضح أنه ينبغي الإشراف على هذا المقرر العلاجي عن قرب لتجنب حدوث آثار ضارة خطيرة .

وفي هذه الحالات يمكن الحصول أيضا على نتائج طبية بإعطاء ٤٥ مغ من البيرماكين و ٦٠٠ مغ من الكلوروكين مرة واحدة أسبوعيا طوال ثمانية أسابيع ، حتى وإن سبب مثل هذا المقرر العلاجي بعض الصعوبات العملية .

(٢) هناك توليفة من الثين من مركبات ٨ - أمينوكينولون تعرف باسم رينوبيرماكين ، كانت ومؤلات تستعمل في فرنسا للشفاء الجذري من الجذاء الناكس . والمقرر المتبع في استعمال هذه التوليفة التي تحتوي على ١٠ مغ من كل من الدوائين يتصل في إعطاء ٣ أقراص مرة واحدة في الأسبوع طوال الأسابيع الستة التالية . وقد أوصى بهذا المقرر بعد العلاج التقليدي بمبيد المتقسمات . وتبدل استعملت ومؤلات تستعمل أحيانا توليفة من الرينوبيرماكين مع الكلوروكين تحت اسم البيرماكين بلس نظام الجرعات .

ومن المشكوك فيه ضرورة إعطاء علاج جذري لبداء المتصورة النشيطة إذا كان المريض يعيش في منطقة تتوطن فيها المرض ، حيث يستمر انتقال الملوى ، وتستمر احتمالات معاودة المرض . وبالنسبة للنوبة الأولى يفضل وصف العلاج المعتاد المبيد للمتقسمات وتحذير المريض من نكسة محتملة (ولا يمكن تمييزها عن تكرار الإصابة) ثم علاج الأعراض المتجددة إما باستعمال دواء آخر مبيد للمتقسمات أو توليفة منه مع واحد من مركبات ٨ - أمينوكينولين بنظام الجرعات والمقرر العلاجي العاديين . أما إذا كان المريض يعالج فعلا بنظام كيتي (وقائي) فمن المحتمل عدم حدوث النكسة . ولكن في حالات البداء الوافدة إلى مناطق خالية من البداء ينصح بمقرر علاجي جذري . وينصح بنفس المقرر على الأنخص بالنسبة للمرضى الذين يحتمل أن يكونوا قد أصيبوا بنوعين من الطفيلي . وفي حالة هؤلاء المرضى ، يمكن أن يصاحب مجمع متصورة نشيطة كامنة نوبة بداء بمتصورة منجلية واضحة .

علاج المرض الوعيم

كما ذكر سابقا ، فإن أي إصابة بالمتصورة المنجلية في شخص غير منيع يعتبر حالة طبية عاجلة ولابد من علاجها فوراً بدون تأخير ، وبصرف النظر عما إذا كانت هناك أية أعراض لدى المريض تدل على تأثر الجهاز العصبي المركزي (براءه مخية) أو غيره من الأعضاء (صداع شديد ، وإعياء ، وهذيان ، وحمى ، ووهط ، وبقان ، وإسهال) أو ما إذا كان المريض في حالة مرضية غير وخيمة مع وجود درجة عالية من الطفيليات في فحص الدم ، ومع وجود أو عدم وجود متقسمات ناضجة للمتصورات المنجلية . ويمكن أن تتغير الصورة السريرية في هذه الإصابة بسرعة ملحظة ، ويعتمد بقاء المريض على قيد الحياة على مهارة الطبيب وهيئة التريض مع مسترشدتين بمجهري كفاء . وتستدعي الصورة السريرية المعقدة « للبداء الخبيثة » إجراء تقييم غير لكل حالة على حدة ، ومعالجة المريض في مستشفيات مجهزة بمختبرات تحليل الدم والكيمياء الحيوية اللازمة . وليس هذا بالممكن دائما ، ولكن يجب أن يقال أنه قد تم التوصل إلى نتائج علاجية طبية ومساوية تماما عندما توفر الرأي الطبي السليم وبعض الإمكانيات الأساسية .

ويمكن الحصول على مزيد من المعلومات فيما يتعلق بتطور المرض واستجابته للعلاج ، وذلك من تعداد الطفيليات والتعداد الكلي لكريات الدم الحمر . وأبسط طريقة لحساب النسبة المئوية للكريات الحمر المصابة بالحمج هي استخدام طبقات دم رقيقة . ويجب عد ١٠٠٠ كرية حمراء على الأقل ، كما يجب تسجيل عدد الكريات المصابة وعدد الطفيليات

(إن أمكن) ، حيث أنه من الشائع أن تصاب كرية واحدة بعدة طفيليات . ويمكن تقييم مدى تقدم العلاج بالاستمرار في متابعة تركيز طفيليات الدم ومؤشرات فحوص الدم الأخرى لمدة ٤ - ٥ أيام بعد بداية العلاج . وليس نادرا أن توفر نتائج فحص الدم مقياسا أفضل من الصورة السريرية لدى وخامة المرض . وينبغي النظر إلى أي مريض وصلت عنده نسبة الكريات الحمر المصابة بالمتصورة المنجلية إلى ٢٪ أو أكثر على أنه شديد المرض . ويعتبر وجود عدد مرتفع للطفيلي (أكثر من ١٠٠٠٠٠ لكل مم^٣) مع وجود عدد كلي منخفض للكريات الحمر (أقل من ٢ مليون لكل مم^٣) مؤشرا خطيرا يدعو إلى نقل الدم .

وينبغي التأكد من مصدر العدوى كلما أمكن حتى يتسنى اتخاذ اللازم إذا ما كان المسبب ذرية من المتصورة المنجلية مقاومة لمركبات ٤ - أمينوكينولين .

ويعتمد على حالة المريض مدى ضرورة بدء العلاج النوعي فورا ، أو أن يتلو هذا العلاج تدابير طارئة أخرى . فإذا وصل المريض إلى المستشفى وعليه سيماء الأعراض الخطيرة فلا بد من اتخاذ التدابير اللازمة فورا . وجدير بالذكر أن حقن الكينين زرقا بالوريد قد ينقذ حياة المريض .

العلاج العام

يعتبر تسريب السوائل في الوريد خط العلاج الأول في حالة متلازمة الصدمة المصاحبة لنقص حجم الدم . وكان محلول الملح الفيزيولوجي مع الغلوكوز يستعمل عادة فيما مضى لهذا الغرض . أما في الوقت الحاضر فيفضل الديكستران « ٤٠ » منخفض اللزوجة وذلك لبقائه مدة أطول في الدورة الدموية . ويعطى الديكستران في شكل محلول تركيزه ١٠٪ في محلول ملح فيزيولوجي مع الغلوكوز . ويزداد حجم الدم حوالي ثلاث مرات بتسريب ٥٠٠ مل من هذا المحلول زرقا بالوريد . ولهذا المحلول أيضا مفعول مضاد لتجلط الدم . وإذا استمرت قلة البول عند المريض بعد التسريب فإنه يتعرض لاحتمال حدوث وذمة رئوية بسبب الزيادة المفرطة في حجم المصورة (البلازما) بعد إعطائه كميات إضافية من هذا المحلول . ويهدف العلاج الرشيد في هذه الحالة إلى إعادة جريان حجم مناسب من الدم دون الإخلال بتوازن الكهارل electrolytes .

وينبغي البدء بتسجيل السوائل المعطاة على لوحة خاصة ، على أن تعطى السوائل بالفم بأسرع ما يمكن . وإذا لم يمكن إعطاء المحلول إلا في الوريد فإن المريض البالغ المتوسط الوزن سوف يحتاج إلى حوالي ٢١/٢ لتر من المحلول .

أما دور الأدوية المحاكية للودى *sympathicomimetic* (مثل قابضات الأوعية ، كسلفات الأذوبرينالين) في علاج الصدمة فيعتمد على نجية الطبيب ورأيه . وحيث أن المرضى يمرضون في حالة الصدمة لاضطرابات رئوية متنوعة ، بما في ذلك الوذمة ، فهنا اقتضى الأمر المعالجة بالأكسجين باستخدام قططرة الأنف .

وكما ذكر سابقا فإن كثافة الطفيليات العالية في إصابة المتصورة المنجلية مع قلة عدد الكريات الحمر عن ٢ مليون لكل م^٣ أو مستوى للكسر الحجمي للكريات الحمر يقل عن ٣٠ ٪ ، هي ظواهر تتطلب ضرورة نقل الدم . والمضاهاة الدقيقة للدم المنقول مسألة أساسية .

وإذا أصيب المريض بالاختلاج أو القلق يجب استعمال المهدئات بحرية . وينبغي تجنب استعمال المورفين ، ويفضل تيونتال الصوديوم أو هيدروكلوريد الكلورومازن أو البارالدهيد .

ويمكن التغلب على فرط حرارة الجسم بالكمامات الفائرة والتعرض للهواء البارد مع القياس الدوري لدرجة حرارة المريض عن طريق الشرج .

ويزيد من فرص الشفاء بدرجة كبيرة التعرض المناسب اليقظ . وينبغي تسجيل درجة حرارة المريض كل ساعة ، وكذلك سرعة النبض ، ومعدل التنفس ، وضغط الدم نظرا لاحتال حدوث هبوط بالجهاز القلبي الوعائي أو قصور في التنفس . كما يجب أخذ عينات دم مرة في كل يوم لتعيين تركيز البليروبين في الدم وتركيز التروجين ، وتعداد الطفيلي ومؤشرات فحوص الدم ، مع حفظ سجلات طبية وتريضية مفصلة . ويتم تعيين كمية البوريا والكهارل في الدم لأنها تدل على مدى تأثير الكلتيين . وفي حالة مرضى البرستة يتم إدخال قططار معقم مؤقت في المثانة لجمع البول من أجل تعيين الكثافة النوعية والبوتيت والرواسب الخلووية ونواتج تحلل الميموغلوبين . كما يتم قياس مقدار السوائل المعطاة ، وحجم البول والقي ، ويتم وزن المريض مرة كل يوم . وعند حدوث قصور كلوي لا ينبغي تأخير الديال الدموي *haemodialysis* أو الصفاقي *peritoneal dialysis* (في حالة قلة البول أو توقفه *anuria* أو الارتفاع السريع في تركيز البوريا في الدم (أكثر من ٦٦ ميليمول/لتر)^(٣) .

(٣) ربما كان الوصف المختصر لعملية الديال الصفاقي مناسباً هنا . يمكن غدر مريض في الجزء الأعلى من منتصف جنتر البطن ، وتدخل إبرة ذات قطر داخلي كبير في الجانب الصفاقي . ثم يمكن أخذ حذر الحيلزين المقطين بهذه :
لاكتات الصوديوم
٥ غرام

ويحدث كثيرا نقص في عنصر الصوديوم نتيجة للقي والإسهال . ويجب معالجة الحماض بإعطاء بيكربونات الصوديوم في الوريد . ويمكن محاولة إعطاء دواء مدر للبول كالنفروسيبيد بجرعات تصل إلى ٥٠٠ مغ يوميا للمرضى المصابين بقلة البول ، أو الذين تعاطوا كثيرا من المسوائل . ولكن ذلك ينطوي على خطر حدوث آثار سمية . وقد استعمل المانيتول في بعض الحالات . أما في حالة قصور الكبد فيمكن حقن الميناديون الضوئي (فيتامين ك) زرقا .

وهناك خلاف حول قيمة الهيبارين المشار باستعماله في حالة ظهور علامات تحلط الدم بالأوعية الدموية ، وترى آراء حديثة أن هناك فائدة ضئيلة لاستعماله . ولم يتم بشكل عام إقرار طرق علاجية نهائية أخرى (مثل حقن الهوربا) .

المعالج التوسعي

يتحتم أن يبدأ هذا العلاج بمجرد ظهور مؤشرات تدل على تأثر الجهاز القلبي الوعائي أو الرئتين أو المخ بشكل يهدد حياة المريض . وغالبا ما يتم الجمع بين العلاج غير النوعي والعلاج المضاد للجذام .

كلوريد الصوديوم	٥ر٤ غرام
كلوريد المنسيوم	١٥ر٠ غرام
كلوريد الكالسيوم	٢٩ر٠ غرام
دكتستروز	١٣ر٦ غرام
ماء مقطر	١ لتر

أو

محلول الصوديوم المالحة	٤ر٧ غرام
كلوريد الصوديوم	٥ر٥ غرام
كلوريد الكالسيوم	٢٢ر٠ غرام
كلوريد المنسيوم	١٥ر٠ غرام
دكتستروز ٤٠ مائي	١٧ر٠ غرام
ماء مقطر	١ لتر

إذا كانت نسبة البروتينسيوم في مصل الدم منخفضة يمكن إضافة ٢٥٠ مغ من كلوريد البروتينسيوم لكل لتر من كلا المحلولين . والمحلول الثاني أفضل من الأول من حيث الرقابة من حدوث التهاب صفالي عريض .

وبالنسبة للبالغين يحقن ١/٤ إلى ٢ لتر من المحلول باستخدام الإبرة ذات القطر الداخلي الكبير ، ثم تستبدل هذه الإبرة بقطار ضيق ومنعم ذي تقريب جانبية . ويحسب السائل المحقون كل ساعة إلى ساعتين أثناء اليوم ويستبدل بتر من محلول معقم جديد . ويجب أن تستمر عملية الدياليز *dialysis* لبعض الوقت حتى بعد استعادة القدرة على التبول الطبيعي .

وأكثر الأدوية فعالية هو الكينين الذي استعاد أفضليته على الكلوروكين نظرا لوجود ذلر من المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين في بعض أنحاء العالم . ومن الواضح أن كثيرا من علامات وأعراض الحالات الحادة (الغيبوبة، والاختلاج ، والقيء ، والإسهال) تستلزم إعطاء الدواء حقنا . وقد أجمعت الآراء الطبية الحبيوة على إعطاء الكينين حقنا بالوريد ، ولكن الأطباء المحافظين في بعض البلدان يحذرون من المخاطرة بحدوث انخفاض مفاجئ في ضغط الدم أو الحساسية المفرطة للكينين ويؤيدون الحقن بالعضل .

والفكرة وراء حقن الكينين زرقا بالوريد هي تخفيفه بدرجة كبيرة وحقنه ببطء شديد . فالطريقة المثلى لإعطائه تتمثل في تسريبه وريديا بمحلول يتكون من ٥٠٠ مل من محلول الغلوكوز والملح الفيزيولوجي أو المصورة (البلازما) أو محلول الديكستران . وتعطى الجرعة الأولية وهي ٥٠٠ — ١٠٠٠ مغ من هيدروكلوريد الكينين أو ثنائي هيدروكلوريد الكينين على مدى ساعة إلى ساعتين . وإذا استلزم الأمر تعطى جرعة أخرى مماثلة على مدى ٢٤ ساعة ، على ألا تزيد الجرعة الكلية للكينين خلال هذه المدة عن ٢٠٠٠ مغ .

وفي حالة عدم توفر إمكانيات التسريب الوريدي يمكن إعطاء جرعات أصغر من الكينين (٢٥٠ — ٥٠٠ مغ) في ٢٠ مل من محلول الغلوكوز والملح الفيزيولوجي حقنا بالوريد باستخدام حقنة . كما يجب أن تستخدم إبرة رفيعة وأن يتم الحقن على مدى ١٠ دقائق على الأقل . فالحقن بسرعة أكبر يمكن أن يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم واضطراب ضربات القلب .

ويمكن استخدام حقن الكينين في العضل كبديل (ولكن لها عيوبها) بشرط أن يكون محلول هيدروكلوريد الكينين معقما ومتعادلا تقريبا ، وأن يتم اختيار مكان الحقن^(٤) بعناية ، وألا تزيد الجرعة الواحدة عن ١٠٠٠ مغ ، وأن تقل الجرعة الكلية عن ٢٠٠٠ مغ على مدى ٢٤ ساعة .

(٤) مكان الحقن المناسب يقع على بعد ٦ — ٧ سم أسفل منتصف عرق الحرقلة بعمق داخل عضلات الإلية . ويجب العناية تماما بتعقيم الحقنة والإبرة والمحلول . وتسبب بعض المستحضرات الصلبة للكينين يونتان أو الكينين أنثيين عند الحقن لما أتت من هيدروكلوريد الكينين . ومع ذلك يمكن أن تحدث جسيبوت موضعية لدى بعض الأشخاص لم تتلاقى ببطء شديد . ولابد من ذكر أن حقنة العضل يمكن أن تسبب وريدا دميا كبيرا في حالة ثقب الصليحات thrombocytopenia الشديدة حين يقل عددها عن ٢٠٠٠٠ لكل mm^3 .

ويعتقد بعض الأطباء أن استقلاب (أبيض) الكينين يتم ببطء في المرضى ذوي الإصابة الوخيمة وذلك نتيجة لضعف كفاءة الكبد. ولتجنب الآثار السامة للكينين، يؤخذ هؤلاء الأطباء الجرعة الصغرى نسبياً، وهي ١٠ مغ لكل كيلو غرام مع فاصل أمثل بين الجرعات يبلغ ١٢ ساعة. وبعد حدوث استجابة أولية للدواء يمكن زيادة الجرعة إلى ٢٠ مغ لكل كيلو غرام، وحتى إلى ٣٠ مغ إذا اقتضى الأمر.

ويوصى باتباع التوجيهات التالية لاستعمال الكينين حقناً بالوريد وكذلك محاليل التسريب (هال ١٩٧٦).

وزن المريض	الجرعة اليومية من الكينين	الحجم اليومي للسوائل	عدد مرات التسريب بالوريد	معدل التسريب (مل/ساعة)
(كغ)	(مغ)	(مل)		
٥	١٠٠	٢٠٠	١	٢٥
١٠	٢٠٠	٢٠٠	١	٥٠
٢٥	٥٠٠	٥٠٠	٢	٦٣
٥٠	١٠٠٠	١٠٠٠	٢	١٢٥

ملحوظة : حجم السوائل الموصى بإعطائها في الوريد يومياً هو ٢٠ مل/كغ، ونسبة الأطفال ٤٠ مل/كغ. والوزن المعطى للتسريب هو ٤ ساعات وذلك لتفادي الآثار السامة المحتملة للدواء إلى أدنى حد ممكن.

ويجب أن يحل العلاج بالفم محل التعاطي حقناً بأسرع ما يمكن .

ويشبه الكلوروكين الكينين من حيث الفعالية ضد ذراري المتصورة المنجلية الحساسة لمركبات ٤ - أمينوكينولين . ويمكن إعطاء الكلوروكين إما حقناً بالوريد أو في العضل وذلك في حالات البؤاء الوخيمة . وبالنسبة لحقن الكلوروكين في الوريد يمكن اتباع نفس القواعد المذكورة بشأن الكينين ، والجرعة الواحدة للبالغ هي ٢٠٠ — ٣٠٠ مغ من القاعدة في محلول تركيزه ٤٪ — ٥٪ . وفي حالة الإشارة باستعمال محلول غلوكوز وملح فيزيولوجي أو دكستران للتسريب في الوريد يمكن أن تستغل هذه الفرصة لإضافة الكلوروكين إلى محلول التسريب البطيء.

ولحقن الكلوروكين في العضل نفس المفعول السريع للحقن بالوريد . ولذلك فهو يفضل لأن المرضى بصورة عامة يتحملونه جيداً . ويمكن تكرار إعطاء جرعات فردية مقدارها ٣٠٠ — ٤٠٠ مغ من القاعدة (١٠ مل من محلول تركيزه ٥٪) حتى تصل الجرعة الكلية

إلى ٩٠٠ مغ في ٢٤ ساعة^(٥) . وينبغي البدء في العلاج بالغم بأسرع ما يمكن .

ويشبه الأمودياكين الكلوروكين من حيث الفعالية ضد طفيلي البرداء ، ولو أنه أشد فعالية ضد بعض ذراري المتصورة المنجلية . وفي هذه الظروف يقبل الأمودياكين كبديل في المعالجة بالغم بنفس الجرعات المذكورة آنفا . ولكن نظرا لأنه لا تتوفر مستحضرات من الأمودياكين للتعاملي حقتنا ، فيمكن استعمال الأميبروكين (وهو مضاهي analogue للأمودياكين) للحقن في العضل بنفس الجرعات .

وسوف يترك المياكرين باختصار فقط نظرا لأنه قد بطل استعماله . والحقن العضلية للملح سلفونات الميثان اللواب (ميسيلات المياكرين) قوية المفعول ، إلا أن هذا الدواء أكثر سمية من الكلوروكين وبخاصة في الأطفال . والجرعة المفردة للحقن في العضل هي ٣٠٠ مغ . ومن الخطر حقن المياكرين بالوريد ، ولا ينبغي أبدا محاولة ذلك .

وفيما يلي وصف لأدوية أو توليفات combinations أخرى تستعمل نوعيا ضد ذراري المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ - أمينوكينولين .

علاج البرداء المقاومة لمركبات ٤ - أمينوكينولين

عند الاشتباه في وجود مقاومة للكلوروكين في الحالات التي تمرى إلى المتصورة المنجلية بمناطق التوزع الرئيسية لهذه الذراري ، لابد من استعمال مركبات بديلة . وتبدو الحاجة إلى هذه المركبات أيضا في حالة المعادة الواضحة لطفيليات الدم والأعراض السريرية clinical بعد استكمال مقرر علاجي كاف بالكلوروكين .

وقد استعمل الكينين أحيانا في هذه الحالات إما بمفرده أو بمصاحبة أدوية أخرى . وعلى سبيل المثال يمكن أن يشتمل المقرر العلاجي على ٦٠٠ مغ من الكينين تعطى ٣ مرات يوميا لمدة أسبوع ، يتبعها ٥٠ مغ من البيروثيامين يوميا لمدة يومين ، ثم ٢٥ مغ من النابسون يوميا لمدة ٣ أسابيع .

ولكن الخبرات الحديثة أثبتت أن أفضل النتائج تم الحصول عليها باستعمال مقرر علاجي قصير بالكينين (٦٠٠ مغ مرتين أو ثلاث مرات يوميا لمدة يومين أو ٣ أيام) يتبعه في اليوم الثالث ٣ أقراص من توليفة من السلفوناميدات مديدة المفعول مع البيروثيامين (بنسبة ٢٠ إلى

(٥) من الخطورة بمكان حقن الكلوروكين في العضل بالنسبة للأطفال (انظر الصفحين ١٧٥ و ١٩١).

١). ويمكن أيضاً إعطاء توليفة السلفوناميد — بيثيماتين في اليوم الأول من المقرر العلاجي بالكينين. وفي حالات الجذء الوحمة يعطى الكينين المحقون في الوريد في اليوم الأول مفعولاً أسرع.

وقد استعملت التوليفات التالية ، وهي من بين توليفات السلفوناميدات مع المركبات المضادة للفلوات ، وكانت النتائج مُرضية :

(١) سلفادكسين ----- ١٥٠٠ مغ { جرعة واحدة
بيثيماتين ----- ٧٥ مغ

(تتوافر هذه التوليفة أيضاً تحت الاسم التجاري فانسيidar في شكل أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفادكسين و ٢٥ مغ من البيثيماتين) .

(٢) سلفالين ----- ١٥٠٠ مغ { جرعة واحدة
بيثيماتين ----- ٧٥ مغ

(تتوافر هذه التوليفة تحت الاسم التجاري ميتاكلفين في شكل أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفالين و ٢٥ مغ من البيثيماتين) .

ويبدو أن توليفة السلفادكسين مع البيثيماتين (فانسيidar) قد حققت قبولاً واسع النطاق في الوقت الحاضر نظراً لبساطتها والثقة بها وعدم حدوث آثار ضارة منها . ولكن لا تتوافر هذه التوليفة في جميع البلدان . وقد تم استحداث مستحضر من الفانسيidar للحقن ويبدو أنه ناجح . وهو عبارة عن أمبولات ٢.٥ مل تحتوي كل منها على ٥٠٠ مغ من السلفادكسين و ٢٥ مغ من البيثيماتين . وتبلغ جرعة البالغين أمبولتين تعطيان مما تبعاً للسن والوزن ، إما حقناً في العضل أو بالتسريب البطيء . ولكن من الخطأ اعتبار الفانسيidar الذي يعطى حقناً (وهو ليس سريع المفعول) بديلاً للكينين في حالات الجذء الخطيرة

ومن بين توليفات السلفوناميدات قصيرة المفعول (مثل السلفاميتوكسازول) مع ثلاثي الميثوبريم بنسبة ٥ إلى ١ على التوالي شاع استعمال الكو — تيموكسازول على نطاق واسع في علاج الكثير من الأمراض الجرثومية. وقد جرت محاولات عديدة لتقييم فائدة هذه التوليفات في علاج الجذء. ويبدو أن إعطاء هذه التوليفة بجرعة تبلغ ١٠ — ١٦ قرصاً^(٦) خلال ٣ — ٥ أيام لمن لديهم مناعة جزئية قد حقق انخفاضاً كبيراً في طقيليات الدم. ومع ذلك فجميع آراء الخبراء على أن هذه التوليفات غير مناسبة لعلاج الجذء الحادة نظراً لتوافر أدوية أخرى أفضل.

(٦) يحوى القرص المعتاد في هذه التوليفة ٤٠٠ مغ من السلفاميتوكسازول و ٨٠ مغ من ثلاثي الميثوبريم .

ويمكن علاج حالات المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين ولتوليفات السلفا مع البيهيتامين باستعمال الكينين (جرعة البالغين 3×600 مغ يوميا لمدة ٥ - ٧ أيام) وفي نفس الوقت أو يتبع ذلك التتراسيكلين (جرعة البالغين 4×250 مغ يوميا لمدة ٧ أيام) .

ويعتبر استحداث المفلوكين ، على نطاق محدود فقط إلى الآن ، تقدما هاما آخر في علاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ - أمينوكينولين . وقد تم إعطاء هذا الدواء الجديد (أحيانا بعد علاج أولي قصير باستعمال الكينين بالفم أو حقنا) في شكل جرعة للبالغين تبلغ ١ إلى $1\frac{1}{2}$ غ (٤ - ٦ أقراص يحتوي كل منها على ٢٥٠ مغ) وكانت نتائج هذا العلاج جيدة .

ويبدو أن المفلوكين يسبب اضطرابات بسيطة في بعض الأحيان بالجهاز الهضمي وخاصة في المرضى المغمومين .

علاج البرداء في الأطفال

بالنظر إلى أن تشخيص البرداء الحادة في الأطفال قد يكون مضللا بالمقارنة بالبالغين فلا بد من استمرار اليقظة التامة كلما كان هناك احتمال لأن تكون الأعراض ناجمة عن الإصابة بالمتصورات . وأحيانا ينتج عن برداء المتصورة النشيطة صورة سريرية مزعجة في الأطفال ، ولكن عدوى المتصورة المنجلية هي التي تتطور عادة بشكل تدريجي أو مفاجيء إلى حالة طبية مستعجلة . ويتم التعرف على حمى المتصورة المنجلية الوخيم إذا لوحظ وجود اختلاجات أو ذهول أو وهط أو قيء وإسهال غزيرين ، أو فقر الدم أو اليرقان ، أو إذا ما بين عد الطفيليات أن أكثر من ٢٪ من الكريات الحمر قد أصابها المرض .

وعلاج البرداء في الأطفال يشبه بشكل أساسي علاجها في البالغين بشرط أن يؤخذ في الاعتبار أن بعض الأدوية (مثل الكينين) تُحتمل بدرجة أفضل نسبيا في الأطفال بينما توجد أدوية أخرى (مثل حقن الكلوروكين في العضل) تستدعي حرصاً أكبر (انظر أدناه) .

وزيما يهمل السبات coma والقيء الشديد العلاج بالفم مستحيلا . وكلما برزت أهمية عامل السرعة يشار بتعاطي العلاج حقنا رغم أن إعطائه بالفم يعتبر أكثر سلامة إلى حد بعيد . ويسمح بالحقن في الوريد بمصر في الأطفال الأكبر سنا . ويعتبر الكينين والكلوروكين الدواءين الوحيدين المناسبين للحقن في الوريد . ويعطى أي منهما بعد تخفيفه بدرجة كبيرة

ويطعم شديد ، ويفضل أن يعطى بالتسريب أو التسيتل drip المستمر في الوريد في محلول غلوكوز وملح فزيولوجي أو بلازما . ويبلغ متوسط جرعة الكينين ٥ — ١٠ مغ لكل كغ من وزن الجسم . ويجب تكرار هذه الجرعة ، إذا اقتضى الأمر ، بعد ٦ — ١٢ ساعة ، بحيث لا تزيد الجرعة الكلية خلال ٢٤ ساعة عن ٢٠ مغ لكل كغ من وزن الجسم ، بتركيز يبلغ ١ غرام / لتر ، وتسرب infused على مدى ٢ — ٤ ساعات . كما يبلغ متوسط الجرعة الواحدة من الكلوروكين في الوريد ٥ مغ من القاعدة لكل كغ من وزن الجسم مع تكرارها بعد ٦ — ٨ ساعات إذا اقتضى الأمر . وكبدل لهذا يمكن إعطاء جرعة أكبر توازي ٧ مغ من القاعدة لكل كغ من وزن الجسم بالتسيتل drip المستمر على مدى ٢٤ ساعة .

ويمكن إعطاء الكينين أو الكلوروكين حقنا في العضل بالرغم مما تنطوي عليه هذه الطريقة من بعض المخاطرة . ويمكن أن تؤدي حقنة الكينين في العضل إلى نخر الأنسجة كما يمكن أن تسبب خراجا عميقا ، إلا إذا كان الحقن صحيحا وكان المحلول مناسبا ومعقما تماما . وإذا سمحت الأحوال المالية فإنه يفضل استعمال أمبولات الكينين التجارية على مستحضرات هذا الدواء المحضرة عمليا . ولا يجب أن تزيد الجرعة الواحدة من الكينين للحقن في العضل عن ١٥ مغ لكل كغ من وزن الجسم . وبالرغم من فعالية حقنة الكلوروكين إلا أنها يمكن أن تسبب اختلاجات صرعية الشكل ووهعا في الدورة الدموية في الأطفال وصغار السن قد تكون مميتة أو تؤدي إلى تلف دائم للجهاز العصبي . ولذلك لا يستعمل الكلوروكين حقنا في الأطفال وصغار السن .

ويؤخذ بعض الأطباء الحقن تحت الجلد لتفادي الآثار الجانبية لحقن الكلوروكين في الوريد أو العضل . ولكن لا ينصح بذلك بصفة عامة نظرا لإمكان حدوث مضاعفات موضعية ، مثل التهابات والخراجات ، وذلك بعد الحقن تحت الجلد مما قد يؤدي إلى تأخر التأثير المطلوب على البداء الوخيمة .

ودائما يعتبر حقن كمية معينة من الكلوروكين مقسمة إلى جرعتين تفصل بينهما ساعة إلى ساعتين أكثر سلامة . وبالنسبة لعلاج برداء المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين يمكن حقن محلول السلفاداكسين مع البهيتامين (فانسيدار) ويحتوي على ٢٠٠ مغ من السلفاداكسين و ١٠ مغ من البهيتامين لكل مل من المحلول . ويعطى هذا المحلول حقنا في العضل أو بالتسيتل drip البطيء في الوريد بالجرعات المفردة التالية :

صفر — ٤ سنوات ٥٠ — ١٥٠ مل (١/٤ — ٣/٤ أمبولة)

٥ — ٨ سنوات ١٠ — ٢ مل (٣/٤ — ١ أمبولة)
٩ — ١٤ سنة ٢ — ٣ مل (١ — ١ ١/٢ أمبولة)

وللحصول على مفعول سريع يفضل الكينين ، على أن يحقن ببطء وحرص .

ولابد من الاجتناب التام للاستعمال الروتيني للحقن المضادة للجذاء في جميع حالات الحمى في الأطفال بصرف النظر عن فحص شريحة الدم أو عدمه . والعلاج بالغم هو الأفضل والأكثر سلامة في جميع الأحوال ، ويجب أن يُستأنف بأسرع ما يمكن . ويمكن التغلب على مرارة طعم الأدوية إذا خلط القرص المجروش بملقعة من المرنى أو الشراب الغليظ . وبعد أن تعطى الأقراص لابد من ملاحظة الطفل لمدة نصف ساعة لاحتمال حدوث قيء . فإذا بقي الطفل بعد إعطاء نفس الجرعة . ويمكن إعطاء الكينين بالجرعات المناسبة لمدة ١٠ — ١٤ يوما بالغم لعلاج إصابات المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ - أمينوكينولين . وبالإضافة إلى ذلك يمكن إعطاء البيهيتامين (بجرعة تناسب مع جرعة البالغين وهي ٢٥ — ٥٠ مغ يوميا) طوال الأيام الثلاثة الأولى . والعلاج المفضل هو توليفة من السلفاداكسين (١ غ) والبيهيتامين (٥٠ مغ) في صورة جرعة واحدة أو مقسمة على مدى يوم أو يومين . ويعتقد بعض الباحثين بضرورة أن تسبق هذا العلاج أو أن تتبعه جرعات مناسبة من الكينين لمدة يومين أو ثلاثة أيام . ويجب تعديل جرعات البالغين إلى جرعات تناسب الأطفال .

وكما هي الحال بالنسبة للأدوية الأخرى ، لا توجد طريقة بسيطة لحساب جرعة الأدوية المضادة للجذاء بالنسبة لصغار الأطفال وكبارهم . وتؤثر الحمى والحمض acidosis وسوء التغذية والتجفاف على استقلاب (أيض) الأدوية . وربما يكون وزن الجسم أفضل وأبسط دليل لتقدير الجرعات للأطفال ، ولكن يجب التروي في استخدامه ، ولا سيما في ضوء عوامل أخرى مثل مدى شدة الأعراض السريعة أو تركيز طفيليات الدم . ويعطى الجدول ٨ دليلا للجرعات المستعملة للأطفال غير المنيعين . وبفضل إعطاء الطفل ذي الحجم الأقل من المتوسط بالنسبة لأي فئة عمرية الجرعة المقابلة للفئة العمرية الأدنى التالية ، والطفل ذي الحجم الأكبر من المتوسط الجرعة المقابلة للفئة العمرية الأعلى . وفي مناطق توطن الجذاء تنشأ لدى الأطفال الأكبر سنا ممن تعرضوا لنوبات سابقة من المرض درجة كبيرة من تحمل المرض . ويستجيب هؤلاء الأطفال جيذا لجرعة واحدة من قرص أو قرصين من أي دواء مبيد للمتسحمت schizontocide . وبالرغم من أن الكينين من الرضع وصغار الأطفال في مناطق التوطن يستجيبون بدرجة مشابهة ، إلا أنه ينبغي أن لا يغيب عن الأذهان أن العلاقة بين الثري host والطفيلي تكون غير ثابتة أثناء فترة الرضاعة والطفولة المبكرة ، وأنه يمكن أن

الجدول ٨ - - مخرجات مضافات الهواء التي تغطي بالتم لحماية الهواء المتوسطة الشدة في الأقطار غير النيهون بحسب السن

[illegible]

تحدث أبحاث ومضاعفات حادة في أي وقت، وتحتاج إلى علاج قوي بمجمرات كاملة .

وقد حصل بعض الأطباء في فرنسا والبلدان الناطقة بالفرنسية على نتائج طبية باستعمال الكلوروكين في شكل محلولات شرجية لعلاج الأطفال . وتبلغ الجرعة ضعف تلك التي تؤخذ بالفم . وربما يكون هذا العلاج مفيداً في بعض الحالات إلا أن مفعوله بطيء نسبياً .

وبالإضافة إلى العلاج النوعي للأطفال ضد البداء ، ينطوي العلاج العام والتطعيم الممتاز على أهمية كبرى . ويشار في فترة النقاهة بتناول غذاء غني بالبروتين والفيتامينات ، مع تناول مستحضرات تحتوي على الحديد عند اللزوم .

أما علاج البداء الناكسة والمقاومة للأدوية التي تصيب الأطفال فلا يختلف عنه كثيراً بالنسبة للبالغين . ويمكن أن تحدث معايدات لخمج المتصورة المنجلية ، أحيانا وهي تحتاج إلى نفس علاج النوبة الحادة . ولبداء المتصورة النشيطة أو الربع ميل عام للاتكاس . وتعتمد مدة الكمون وعدد النكسات على ذبذبة الطفيلي والعلاج السابق . وبالنظر إلى السمية النسبية لمركبات ٨ - أمينوكينولون يفضل علاج النوبات الناكسة في صغار الأطفال بالكلوروكين أو أي مبيد جيد آخر للمتقسمات schizonticide وذلك بالإضافة إلى دواء وقائي مثل البيهيتامين (١٢٥٠ مغ من القاعدة) مرة كل أسبوع بين النوبات . وبالنسبة للأطفال الأكبر سناً يبدو أن العلاج الأفضل للنوبة الأولية يكون بالكلوروكين . وتتلو هنا تعاطي البروغوانيل أو البيهيتامين لمدة شهرين إلى ثلاثة أشهر . ويمكن علاج نكسات المتصورة النشيطة باستعمال توليفة من الكلوروكين (أو الأمودياكين) ثم بعد ذلك البهياكين . وتبلغ جرعة البهياكين بالنسبة لطفل سنه ٤ — ٨ سنوات ٧٥٠ مغ من القاعدة يوميا لمدة ٧ — ١٠ أيام . ويجب أن يوضع المرضى الجاري علاجهم بنظام البهياكين تحت الإشراف الطبي للكشف المبكر عن أية أعراض تسممية .

علاج البداء في الحيوانات

يجب أن يولى اهتمام خاص لما يصيب الحيوانات من الأبحاث البدائية بوجه عام ، وبمجم المتصورة المنجلية بوجه خاص ، وذلك لعدد من الأسباب . ففي المراحل الأخيرة من الحمل تفقد الأمهات في مناطق التوطن الشديد بعضاً من مناعتهن المكتسبة ويحتمل أن يعاني من نوبات أشد . ومن مظاهر بداء المتصورة المنجلية في هذه المناطق من العالم وصول الخمج إلى المشيمة . وتركيز الطفيليات في المشيمة تأثير على الوليد ، الذي يكون وزنه في الغالب أقل

من المتوسط وتقل قدرته على النمو ، ولذلك يكون معدل وفيات المواليد والأطفال مرتفعاً بشكل كبير . وتنتقل البزء أحياناً من الأم إلى الطفل عبر المشيمة ، ولكن هنا أكثر شيوعاً بين الأمهات غير المنيعات .

ومن المظاهر الأخرى للبزء أثناء الحمل في مناطق التوطن الشديد فقر الدم الوخيم الذي يعتبر سبباً هاماً للوفيات بين النساء في الهند والمناطق المندرية في أفريقيا . غير أن حدوث فقر الدم الاحتمالي وفقر الدم الضخم الأرومات نتيجة للمرض أثناء الحمل غير مؤكد ، ولكن يمكن إرجاعه إلى مجموعة من الأسباب الغذائية والطفيلية معا ، وهي شائعة بين النساء اللاتي يلدن للمرة الأولى . فهناك عادة عوز في الحديد وفي حمض الفوليك معا . ولذلك فإن عواقب إصابات المتصورة المنجلية فيما يتعلق بالتحلل الدم تفوق التوقعات المستنتجة من تركيز الطفيليات في الدم . ويمثل فقر الدم عند الولادة عاملاً إضافياً هاماً . وتزيد إصابة الأم بالبزء من احتمالات ولادة الجنين ميتاً أو من مضاعفات الولادة مما يسهم في ارتفاع معدل وفيات الأمومة في المناطق المندرية الموبوءة بالبزء .

وينبغي أن تؤخذ البزء عند المرأة الحامل مأخذ الجد وأن تعالج وفقاً لذلك . وتعطى الأدوية المضادة للبزء أثناء الحمل والنفاس وبهم الاختيار بين الأدوية الوقائية السببية (البروغوانيل والبيريثامين) والكبتية (الكلوروكين والأمودياكين) اعتماداً على مدى توطن المرض ، ووجود ذراري مقاومة من الطفل أو عدمه ، وكذلك على الحالة الصحية للمرأة الحامل . وليس للأدوية الشائعة الاستعمال تأثيراً مجعهاً أو مسبباً للتشوهات إذا ما استعملت بالجرعات المانعة المتعادة (الجدول ٩) .

وتستعمل الأدوية والجرعات المتعادة في علاج البزء الحادة عند النساء الحوامل . ولكن نظراً لتأثير الحمل على الدم ينصح في مناطق التوطن الشديد بتعاطي حمض الفوليك بجرعة قدرها ٥ مغ يومياً ، وذلك للوقاية من نقص الفولات (الذي يزيد البيريثامين من حدثه) . ويعالج النقص في فيتامين ب ١٢ بجرعة يومية مقدارها ٥٠ ميكروغرام . ويشار باستعمال مستحضرات الحديد ، وعادة ما تؤخذ بالغم أو حقناً . وتستدعي حالات الأنيميا الوخيمة نقل الدم لإتقاذ حياة المريض . وتعتبر التغذية السليمة وتناول الخضراوات ذات الأوراق الخضراء والبروتين ذات أهمية عظيمة .

الجدول ٩- جرعات الأكلوية المضادة للبرداء الشائعة
الاستعمال في الوقاية الفردية في مناطق
يؤدي فيها الطفيليات حساسية لنواء معين

الدواء	معدل الاستعمال	الجرعة (مغ) بحسب السن (بالسنوات)	أقل من سنة	٣-١	٦-٤	١٠-٧	١٦-١١	١٠٠	١٠٠
البروغرانيل (مليح)	يومياً	١٠٠	٢٥	٥٠	٥٠	٧٥	١٠٠	١٠٠	١٠٠
البينثامين	مرة واحدة أسبوعياً ^(١)	٢٥	—	٦	١٢	١٨	٢٥	٢٥	٢٥
قاعدة الأمونياكين	أسبوعياً ^(٢)	٣٠٠	٢٥	٧٥	١٠٠	١٥٠	٢٢٥	٢٢٥	٢٢٥
قاعدة الكلوروكين	أسبوعياً ^(٣)	٣٠٠	٢٥	٧٥	١٠٠	١٥٠	٢٢٥	٢٢٥	٢٢٥

(١) تؤخذ في نفس اليوم من كل أسبوع ، الأحد أو الجمعة مثلاً.

(٢) تتوار تبعاً لأقراس تبصر حتى ١٠٠ مغ من قاعدة الأمونياكين.

(٣) تؤخذ في نفس اليوم من كل أسبوع ، أو تؤخذ نصف الجرعة مرتين في الأسبوع.

ملحوظة : في بعض أنحاء العالم حيث يكون انتقال البداء كثيراً يمكن مشاهدة جرعة البروغرانيل (قرصاً أو ٢٠٠ مغ يومياً) لمدة محدودة.

يتحمل مقرر الكلوروكين الوثائي للمعاد للبالغين في البلدان الناطقة بالفرنسية في أنهما المداوية في إعطاء ١٠٠ مغ (من القاعدة) يومياً أو ستة أيام في الأسبوع وذلك أثناء فترة انتقال المرض.

علاج البرداء في حالات المناعة الجزئية

كما ذكر في الفصل الثاني فإن الإصابات المتكررة بأنواع وضرار كثيرة من طفيليات البداء المنتشرة في المناطق الشديدة التوطن (مثل أفريقيا المدارية) تؤدي في نهاية الأمر إلى درجة من المناعة تتغير بشكل واضح من أعراض التوبة السريرية . ويكون ذلك واضحاً في البالغين ، وأقل وضوحاً في المراهقين وتلاميذ المدارس ، ولا يكون واضحاً في فئات السن الصغيرة جداً باستثناء الأطفال الرضع حتى حوالي سن ستة أشهر . ونحني هؤلاء الأطفال جزئياً الأضداد antibodies المنقولة من الأم عبر المشيمة .

ويمكن أن ترتبط المناعة بنوع أو ذرية واحدة سائدة من طفيل البداء ، أو يمكن أن تقى جزئياً من آثار معظم أنواع طفيليات المرض . وعادة تترد المناعة إذا أقام الشخص خارج منطقة التوطن لمدة سنوات . وإذا حدث ذلك فإن الخمج الجديد يكون غنياً وغيماً ويعالج

المرضى بنفس طريقة علاج الفرد غير المنبع .

ومن ناحية أخرى يستجيب مجمع من لديهم مناعة جزئية ، وخاصة البالغين المقيمين في مناطق التوطن ، بسرعة وبشكل جيد لمقرر المعالجة الكيميائية المعياري بجرعات مخفضة . ولكن يجب تذكر أن درجة المناعة تقل بمرور الوقت حيث ينخفض انتقال المرض بدرجة كافية نتيجة لإجراءات المكافحة المكثفة . ويؤدي التراخي في هذه الإجراءات إلى عودة انتقال المرض بين السكان المحليين الذين يمكن أن يفقدوا مناعتهم جزئية . ويعتبر هذا من الأهمية بمكان ، خاصة بالنسبة للرضع وصغار الأطفال .

وحيث إن الأدوية المضادة لحمض الفوليك لها مفعول بطيء مبيد للمتقسيمات schizonticide ، كما أن مناطق المقاومة لهذه الأدوية غير معروفة بالتحديد ، فإن العلاج بتركيبات ٤ - أمينوكينولين يعتبر العلاج المناسب . وغالبا ما تكفي للبالغين جرعة واحدة مقدارها ٦٠٠ مغ من قاعدة الكلوروكين أو ٦٠٠ - ٨٠٠ مغ من قاعدة الأمودياكين لتخفيف حدة الأعراض والقضاء على الطفيليات . ويمكن استعمال الكينين (١٥٠ - ٢٠٠ مغ كجرعة كلية) أو الميباكرين (٣٠٠ - ٦٠٠ مغ) كبديل . كما يمكن إعطاء البروغونيل (٣٠٠ - ٥٠٠ مغ) أو البيهيتامين (٥٠ مغ) في حالة عدم توافر أدوية أخرى . ويقتصر استعمال السلفوناميدات مع البيهيتامين على المناطق التي تتأكد فيها المقاومة لمركبات ٤ - أمينوكينولين .

البيلة الميموغلوبينية البردائية

(هي البول الأسود) وعلاجها

غالبا ما تصاحب هذه المتلازمة ، التي تشمل انحلال الدم الحاد ثم البيلة الميموغلوبينية ، براءات المتصورة المنجلية المتوطنة . وتلاحظ هذه الحالة أساسا في الأشخاص غير المنيعين الذين لهم تاريخ سابق من النوبات السريمية المتكررة التي لم يتم علاجها علاجاً كافياً أو لم تكبت بالكينين . وقد شاعت هذه الحالة في الماضي بين الأمريكيين والآسيويين والأفريقيين البالغين الذين وفدوا من مناطق غير موبوءة بالجذاء إلى مناطق شديدة التوطن . وعلى الرغم من ذلك كان أطفالهم أقل منهم تعرضاً لهذه النوبات .

وكانت هذه الحالة نادرة الحدوث بين السكان البالغين الذين نشأوا في مناطق شديدة التوطن ، ولكنها كانت تحدث في بعض الأحيان عند انتقالهم من منطقة إلى أخرى ، كما كانت تحدث أحيانا بين أطفال السكان المحليين لاسيما إذا كانوا يأخذون الكينين بشكل غير منتظم لعلاج المرضى أو كبتة . والنوبة في الأطفال أقل حدة منها في البالغين .

ويحتمل أن يكون السبب في المرض حالة من الحساسية المفرطة التي تعزى إلى إصابة بالمصورة المنجلية لم يتم كبتها تماما. وفي هذه الحالة من المحتمل لأي عامل غير عادي (نافض أو إنباك أو إصابة ، الخ) أن يسبب انحلال الدم داخل الأوعية الدموية نتيجة لتكون أضداد antibodies ذاتية استجابة لبعض التغيرات المناعية وذلك في خلايا الدم الحمر المصابة بالطفيلي . وغالبا ما يكون انحلال الدم داخل الأوعية الدموية شديدا لدرجة أن عدد الكريات الحمر ينخفض بنسبة ٢٠ إلى ٥٠٪ في خلال ٢٤ ساعة . ويظهر الميغالموبوين والهيموغلوبين في المصورة (البلازما) . ويحاول الكبد التعامل مع نواتج انحلال الدم فيرتفع تركيز البيلروبين في مصل الدم مما يؤدي في البداية إلى تفاعل « فان دين بيرج » غير المباشر . ويظهر اليرقان بشكل واضح بزيادة تلف المتن parenchyma الكبدية . وتقلو على المرضى الذين يموتون في هذه المرحلة علامات آفات الكبد ، وصدمة الجهاز الدوري ، وقصور القلب .

وتشبه الأعراض السريعة المبكرة إلى درجة كبيرة أعراض نوبة وخيمة من برداء المنصورة المنجلية ، إلى أن تتبدى مرحلة انحلال الدم بإفراز كميات صغيرة من البول الأحمر الداكن أو الأسود ذي التركيز العالي من الألبومين والمحتوي على راسب وفير من اسطوانات زجاجية وحمية ، وظهارة epithelium وأصباغ دموية المنشأ . وعادة ما يسبق ذلك ، في الحالات الوخيمة بحالة من الصدمة وانخفاض مفاجيء في درجة الحرارة . أما في الحالات الأقل حدة فتتفشع أزمة انحلال الدم ويصبح البول الذي يفرز بكميات تزداد تدريجيا رائقا بعد بضع ساعات أو يوم واحد .

وفي الحالات الوخيمة لحصى البول الأسود تظهر أعراض واضحة إلى حد ما تدل على وصول المرض إلى الكبد ، ويصحبا تضخم في الكبد ، وغثيان ، وقياء ، وإسهال ، ویرقان . ويحجب اليرقان فيما بعد شحوب اللون ، وتزداد سرعة النبض دائما بشكل مفرط كما يحدث انخفاض في ضغط الدم في المرضى المصابين بصدمة شديدة . ويقل إفراز البول ، ويزداد فقر الدم . ففي هذه المرحلة تكون الحالة العامة ، وعدد الكريات الحمر ، وحجم وطبيعة البول ، وجدول السوائل الذي يسجل المقدار المأخوذ والمفرز منها ، دلائل على الانحلال المرضي ومؤشرات للعلاج . وإذا ما توقف انحلال الدم وكان مقدار السوائل المأخوذة كافيا ، تزول الصدمة بسرعة ويعود إفراز البول إلى طبيعته .

وتتظهر عواقب معاودة انحلال الدم الشديد داخل الأوعية الدموية بشكل خاص في المرضى الذين يظلون في حالة حرجة لمدة أيام . ولا يرجع قصور الكليتين إلى انسداد النبيبات

بأصباغ الهيموغلوبين التي يرسبها البول الحمضي ، بل يرجع أساسا إلى إقفار *ischaemia* موضعي مما يؤدي إلى تلف الوحدات الكلوية *nephrons* . وإذا حدثت تغيرات كلوية وخيمة تؤدي إلى انعدام البول ، والقيء ، والتعاس بشكل ملحوظ ، يرتفع تركيز اليوريا في الدم بدرجة كبيرة ، مما قد يؤدي إلى الوفاة .

العلاج : الراحة التامة للمريض في السرير أساسية ، وفي المناطق النائية يفضل التقيض المنزلي على المخاطرة بنقل المريض إلى المستشفى . وقد يتعرض بعض المرضى لنوبة واحدة قصيرة من انحلال الدم بدون أية مضاعفات . وتستدعي الحالات الوخيمة استعادة كميات الدم الأحمر وحجم الدم بواسطة نقل الدم ، ولكن مضاهاة الدم المنقول بعناية أمر أساسي ، لأن غمط الرصاصات *agglutinin* يتحلل في هذه الحالات . ويجب مضاهاة كل من الكميات والمصورة (البلازما) مضاهاة متصالبة لكل عبوة دم يتم نقلها . وتحتاج الحالات الأقل حدة فقط إلى علاج التجفاف وفقد الكهارل *electrolytes* . والقيء عامل هام في حدوث هذه المضاعفات ، وقد يستلزم إعطاء محلول فيزيولوجي وغلوكونز حثا . وينبغي تجنب الإفراط في نقل البلازما أو محاليل الترسيب في الوريد وإثقال الجهاز التنويري بها . ويساعد فوسفات الهيدروكسولون (٤٠ - ٦٠ مغ) حثا في العضل على احتواء انحلال الدم ، ويكون رد الفعل سرعيا في بعض الأحوال .

وتندر الطفيلية *parasitaemia* في حالات انحلال الدم الشديد ، وغالبا ما تختفي . ولكن إذا تبين وجود طفيليات البداء فإن الكلوروكين أو الأمودياكين يمثلان الاختيار الأفضل ولا يستبعد استعمال الكينين بحرص . ومن الناحية العملية يكون المريض في حالة فشل كلوي حاد عندما تقل كمية البول عن ٤٠٠ مل يوميا ، ويرتفع تركيز اليوريا إلى أكثر من ١٦ ميليمول/لتر . ولذلك ينبغي حفظ سجل لما يؤخذ ويفرز من سوائل على امتداد ٢٤ ساعة ، وتعيين الكثافة النوعية للبول في كل عينة . وإذا احتفظ بجزء من كل عينة من البول ، فإن هذه السلسلة تعطي مؤشرا على مدى تقدم حالة المريض . ويجب رصد تركيز اليوريا في البلازما وتركيز مضاد البداء إن أمكن . وإذا اقترب تركيز اليوريا في البلازما من ٣٣ ميليمول/لتر ، يتعين إجراء ديال *dialysis* كلوي . وإذا تعلم ذلك فلا بد من إجراء ديال صفائي *peritoneal dialysis* . وقد جرت محاولة لاستخدام طرائق متنوعة للعلاج مثل مضادات سمّ الثعابين ، وحمض الاسكوربيك بجرعات كبيرة ، وحقن هيدروكلوريد البروكاين في السيفيفات الكلوية *renal pedicles* ، ولكن كانت النتائج غير مؤكدة . وربما يكون ضرر مدرات البول وقولونة *alkalinization* الدم أكثر من نفعها . وبعد شفاء المريض من نوبة حمى

البول الأسود قد يؤدي العلاج الشفائي المضاد للداء والوقاية المستمرة إلى الحيلولة دون معاودة المرض .

الآثار الضارة لمضادات البرداء (٧)

الكينين

لا يحدث الاستعمال السريري clinical للكينين تأثيرات خطيرة إلا نادراً ، وذلك إذا كان تركيز الدواء في المصنورة (البلازما) يقل عن ٥ مغ/ل . ومن بين الآثار الجانبية التي تلاحظ أحياناً عند أخذ جرعة يومية تبلغ ٦٠٠ — ١٥٠٠ مغ ، الثوار والصداع وضعف السمع وطنين الأذن والغثيان . ويمكن حدوث ارتفاع وحمى وخشونة في النظر في الأيام الأولى من تعاطي الدواء ، ولكن هذه الأعراض (المعروفة بتسمم الكينا cinchonism) عادة ما تكون عابرة وتختفي دون أي أثر . ولكنها قد تكون غير محتملة لدى بعض الأفراد وخاصة النساء لدرجة توجب استبدال الكينين بعلاج آخر .

ويبدو أن الأطفال يتحملون الجرعة النسبية من الكينين بالفم أفضل نسبياً من تحمل البالغين .

وليس هناك أي دليل على أن الكينين يسبب العقم عند النساء أو أنه يضعف الرغبة الجنسية عند الرجال . كذلك لا يؤثر الكينين على الحمل إلا إذا أُخذَ عمداً بجرعات سامة ، وحتى في هذه الحالة تمرى الآثار الناتجة إلى التسمم العام وليس إلى تأثير نوعي للدواء على الرحم .

والتحساس الذاتي idiosyncrasy للكينين معروف إلا أنه نادر الحدوث . فمن المعروف أن جرعة واحدة من الكينين قد تسبب الطفح الجلدي الشروي أو الحمامي المصحوب بحكة شديدة ، والتقيؤ تحت الجلدي أو تحت المخاطي ، وذمة الجفون أو الأغشية المخاطية أو الرئتين ، وربما الوهن . ويمكن أن يصاب المريض بحمى غير ذات علاقة بالطفيلمية parasitaemia وذلك أثناء العلاج بالكينين إذا كان المقرر العلاجي طويل الأمد . وتظهر هذه الحمى عادة بعد مرور حوالي أسبوع على بداية العلاج ، ثم تنخفض في خلال يوم أو يومين بعد وقف تعاطي الدواء . ويمكن أن يتسبب الكينين أيضاً في البيلة الهيموغلوبينية أو

(٧) سبق أن ذكرت أهم النقاط المتعلقة بحمل المركبات المضادة للداء الشائكة الاستعمال وسُيِّبها وروّج استعمالها في الفصل الثالث . ولي هنا التسم استعراض مفصل لبعض الجوانب ذات الصلة بالموضوع .

انعدام البول *anuria* (وليس لهذه الأمراض علاقة بمرض البيداء نفسه) وذلك في بعض حالات التحساس الذاتي أو الجرعات المفرطة في حالات نادرة .

وإذا زادت الجرعة اليومية للكينين بإفراط أو إذا حدث تسمم عرضي ، أصبحت هذه الأعراض أكثر وضوحاً . وأكثر ما يندر بالخطر هو الغمش *amblyopia* الذي يحدث بشكل مفاجيء خلال ساعة من أخذ جرعة كبيرة . وفي بعض الأحيان فقط تحمّ هذه الحالة من مجال البصر ، ويشفى المريض في معظم الأحوال من الغمش إلا أن التحسن يكون شديد البطء . كما يحتمل حدوث ضعف خطير في السمع . وقد لوحظ حدوث صمم لدى أطفال الأمهات اللاتي تعاطين جرعات سامة من الكينين .

ويثير التسمم بجرعة أكبر من ٣ غرامات قلقاً شديداً بالرغم من تسجيل بعض حالات الشفاء بعد أخذ جرعات تصل إلى ١٠ غرامات أو أكثر .

ومن بين الآثار السامة الخطيرة الناتجة عن حقن الكينين بإهمال أو إفراط ، تعتبر الآثار الناجمة عن الحقن السريع في الوريد ذات أهمية خاصة ، وذلك لأن الحقن السريع في الوريد يمكن أن يسبب انخفاضاً في ضغط الدم ، وإحصاراً مفاجئاً للقلب ، ورجفاناً بطنياً ، وقد ينتهي الأمر بالوفاة .

وتتمثل علاج التسمم الحاد بالكينين في مداواة انخفاض ضغط الدم باستعمال الأدوية المنعشة ، مثل الأدوية الأمينية الأدرينالية الفعل . وتوصف الأدوية الموسّعة للأوعية مثل نترات الأمل أو مشتقات حمض النيكوتينيك لعلاج الغمش الناجم عن الكينين . وفي حالة الاشتباه في التحساس الذاتي للكينين يمكن التأكد من ذلك بإجراء الاختبارات الجلدية المناسبة .

ولعلاج التسمم الحاد بالكينين المأخوذ بالفم ، يُجرى غسيل للمعدة باستعمال محلول سلفات المغنسيوم ، على أن يترك بعض هذا المحلول في المعدة^(٨) . ويحتاج علاج الصدمة وانخفاض ضغط الدم والحمود المركزي وتوقف التنفس والقلب إلى إجراء التنفس الصناعي ، وإعطاء الإندرين والأمفيتامين والغاليل الوريدية . ونقل احتمال الوفاة بشكل عام إذا أمكن الإنهاء على المريض حياً لمدة ٢٤ ساعة . ولعلاج اضطرابات البصر يُقترح استعمال أدوية

(٨) بعد السبب الأول لخصيات للمعدة يجرى الغسيل في كل مرة باستعمال ٢٥٠ مل من محلول يجرى على ١٠٠ غ من سلفات المغنسيوم لكل لتر ماء ، يتم إدخال هذا المحلول وسحه بالمبادل . يمكن أن يؤدي استعمال كميات أكبر من ٢٥٠ مل إلى الضغط على الرب ولفاقه مغيرها . ينصح بترك جرعة مسهّلة تبلغ ١٥ — ٣٠ غ من سلفات المغنسيوم في المعدة (حوالي ١٥٠ — ٢٥٠ مل من المحلول) .

متنوعة مثل ٥٠ — ٢٠٠ مغ من حمض الثيوكوتينيك ، أو ٣٠ — ٦٠ مغ من البافافرين . وفي بعض الحالات كان لحقن ١٠٠ مغ من نيتريت الصوديوم نتائج هامة . ولا يجب أن تعطى هذه المواد للمريض وهو في حالة صدمة . واستعمل أيضا نيتريت الأميل بالاستنشاق ، والأثروبين حقنا تحت الجلد . وقد نجح الإحصار الثنائي bilateral block للعقدة العصبية النجمية ، ولكن لابد أن يجرى هذا التدخل بواسطة أحد المتخصصين .

وهناك أدلة على أن الجرعات للكبيرة أو حتى الصغيرة من الكينين يمكن أن تعجل البيلة الهيموغلوبينية في الأشخاص الذين يعانون من إصابة بالمتصورة المنجلية ، والذين تعرضوا بعض الوقت لاصابات متكررة . ومزال الغموض يحيط بكيفية حدوث انحلال الدم ، إلا أنه يمكن إرجاعه إلى عملية مناعة ذاتية يثيرها الكينين بطريقة ما .

البريماكين ومركبات A — أمينوكينولين الأخرى

بمجرد اكتشاف الباماكين (أول مركب في هذه السلسلة) عرفت ردود الفعل المؤذية لهذا الدواء . وهي تشمل الغثيان ، والقيء وآلام المعدة ، والزرقي ، والوارق ، وفقر الدم الانحلالي . وعند إعطاء جرعات كبيرة ، فإنها تؤدي إلى ندرة الهبيات agranulocytosis .

ويقل حدوث هذه الآثار بعد تعاطي البريماكين والأدوية الحديثة الأخرى من مركبات A — أمينوكينولين . وقد أدت الخبرة السريرية العامة في مجال استعمال هذه المركبات إلى تعاطي كميات صغيرة نسبيا من البريماكين . وبينت النتائج أنه يمكن إعطاء جرعة يومية تبلغ ١٥ مغ بالغم للبالغين بشكل مأمون لمدة أسبوعين دون الحاجة إلى إشراف طبي . ويمكن إعطاء جرعات أكبر — ٣٠ مغ لمدة أسبوعين — لمعظم المرضى المدركين للآثار الجانبية المحتملة للدواء ، والذين يستطيعون تقدير الوقت المناسب لوقف تعاطيه . وقد دلت دراسات أخرى (أجراها الفنج ورفيقه) على أن الاستعمال المتقطع للبريماكين (لفترات فاصلة مدتها أسبوع) بدلا من الاستعمال اليومي يمكن أن يحد من انحلال الدم الناتج عن استعمال هذا الدواء . ففي سكان تايلند مثلا يمكن أن تؤدي جرعة واحدة من القاعدة مقدارها ٤٥ مغ إلى انحلال ما يقرب من ٢٠٪ من الكريات الحمر في مجرى الدم . ولكن الكريات الأحدث التي تتكون في الأنسجة المكونة للدم تحمل عمل هذه الكريات في خلال أيام قليلة . وبناء على ذلك فإن تحمل جرعة واحدة من ٤٥ مغ أسبوعيا أفضل من جرعة يومية تبلغ ١٥ مغ من البريماكين .

وبعد انحلال الدم الناتج عن البريماكين ، الأثر السمي الرئيسي على الكريات الحمر في

بعض الأشخاص ، لاسيما من يعانون من عوز في إنزيم نازعة هيدروجين ٦ — فسفات الغلوكوز G6PD ، وهو إنزيم أساسي في التحكم في مسار فسفات البنتوز في استقلاب (أيض) الغلوكوز . وتقص هذا الإنزيم في الكريات الحمر يجعلها أكثر قابلية للتلف بالأكسدة وبالتالي تكون سهلة الانحلال . ويوجد هذا القصور الإنزيمي الوراثي في حوالي ١٠٪ من زواج أمريكا ، وحوالي ٢٠٪ من زواج غرب أفريقيا ، ولكنه شائع أيضا بين مجموعات سكانية أخرى في أفريقيا وآسيا وجنوب أوروبا وشرق البحر المتوسط . وهناك حوالي مائة مليون نسمة يعانون من عوز في هذا الإنزيم .

ولعوز نازعة هيدروجين ٦ — فسفات الغلوكوز G6PD نمط وراثي سائد إلى حد ما ، ومرتبطة بالجنس ، وهو يظهر تماما في الذكور نصفَي الزيجوت hemizygous . ومن ناحية أخرى فهو يظهر بشكل جزئي فقط في الإناث غيبات الزيجوت heterozygous .

وهناك شكلان مختلفان للإنزيم أحدهما سريع الحركة في الرحلان الكهربائي electrophoresis (أ) والآخر بطيء الحركة (ب) . ويوجد عوز في النوع الأول عند الأشخاص ذوي الحساسية للهيماتين وخاصة الزواج ، بينما يوجد عوز في النوع (ب) عند بعض الزواج والبيض . ويمكن أن تظهر علامات سريرية لانحلال الدم في الأطفال البيض الذين يعانون من عوز في هذا الإنزيم دون أن تنجم عن الدواء . وعند البالغين الذين يعانون من هذا الخلل الإنزيمي يحدث انحلال الدم عند تعاطي بعض الأدوية ، ويحدث من بينها الهيماتين والسلفوناميدات والتيتروفيرون ومضادات الحمى والمسكنات ، هي الأكثر شيوعا . وهر التأثير الانحلالي في الدم بثلاث مراحل : (١) انحلال حاد للكريات الحمر مصحوب بحدوث كميون يمتد من يوم إلى ثلاثة أيام ، يتبعه انخفاض في تركيز الهيموغلوبين وشيء من البيلة الهيموغلوبينية، (٢) مرحلة شفاء يزيد خلالها عدد الكريات الشبكية ويتوقف انحلال الدم، (٣) مرحلة توازن فيها لا يحدث انحلال الدم بالرغم من تعاطي الدواء ، إلا أن عمر الكريات الحمر يصبح أقصر ، ويتم تعويض هذه الكريات بالزيادة في سرعة تكوينها .

وهناك علامات هامة تنذر بحالة المرض فيما بعد . وبالإضافة إلى تجنب الأدوية التي تسببها فلا داعي لاستخدام علاج آخر . ويجب التأكيد على احتمال حدوث تفاعلات انحلال دم تراكمية عند الأشخاص الذين يعانون من عوز في إنزيم نازعة هيدروجين ٦ — فسفات الغلوكوز G6PD ويتعاطون عدة أدوية (مثل السلفوناميدات ومضادات الحمى) .

ولعلاج البداء في المرضى الذين يعانون من هذا الحلل الإنظيمي يجب أن لا تزيد الجرعة اليومية للبيهاكين عن ١٥ مغ ، كما يجب عدم إعطاء البيهاكين بنظام الجرعات التقليدي مع المياكرين أو الكلوروكين أو الأمودياكين . كذلك لابد من إجراء تحاليل يومية للبول والدم لمتابعة التأثير الانحلالي في الدم . ويمكن تشخيص العوز في إنظيم نازعة هيدروجين ٦ - فسفات الفلوكوز عن طريق فحص فلم من الدم ، ويظهر هذا الفحص وجود أجسام هانز أثناء المرحلة الأولى من انحلال الدم . ويشار باستخدام اختبار بسيط للتجري screening مبني على اختزال أزرق المثيلين ، وذلك كلما تم التخطيط لاستعمال البيهاكين على نطاق واسع^(١) . ويؤدي تعاطي البيهاكين إلى درجة من انحلال الدم في الأشخاص البيض الذين يعانون من عوز في هذا الإنظيم وذلك بدرجة أكبر من ذوي البشرة الداكنة .

وينفي وقف تعاطي الدواء عندما يصبح لون البول قاتما ، أو يحدث انخفاض مفاجيء في تركيز الهيموغلوبين . ويمنع استعمال البيهاكين في علاج مرضى البداء الذين يعانون من بعض الأمراض مثل التهاب المفاصل الرثيائي ، أو الذئب الحمامي ، أو الذين يتعاطون أدوية كابحة لنشاط النقي (النخاع العظمي) .

ولعلاج التسمم بالبيهاكين ، سواء المزمن أو الحاد ، يعطى حمض الفوليك بجرعات تبلغ ١٠ - ٢٠ مغ يوميا .

المياكرين

سوف نذكر الآثار المؤذية لهذا الدواء باختصار نظرا لندرة استعماله حاليا في الوقاية من البداء أو علاجها ، وحيث تستعمل بدلا منه على نطاق واسع أدوية أخرى أقل سمية .

يسبب المياكرين عند تعاطيه للوقاية اصفرارا في الجلد ، وانصبابا قاتما لبعض الأغشية المخاطية . ويسبب استعماله للوقاية أو العلاج ، الغثيان والقيء وغشاوة العينين والمعص البطني والإسهال . ويحتمل حدوث آفات متنوعة في الجلد بسببه مثل الحزاز المسطح والتهاب الجلد التفشري . وقد سُجِّل حدوث فقر دم لا تنسجي في حالات نادرة . وحدثت أيضا إثارة ذهنية ونوبات اختلاجية وهوس واكتئاب في عدد من الحالات ولكنها كانت عابرة بشكل عام .

ولم تلاحظ علاقة واضحة بين جرعة المياكرين وحدثت آثار ضارة على الجهاز العصبي المركزي

(١) انظر سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٣٦٦ لسنة ١٩٦٧ ، تقرير مجموعة علمية تابعة لمنظمة الصحة العالمية
بحران : Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate-dehydrogenase

وينبغي التأكيد على أن حقن الميباكين في العضل في الأطفال يعد بشكل خاص اجراء خطيرا يؤدي إما إلى الوهن والوفاة أو إلى آثار تنتهي بخلل في المنح مدى الحياة .

وتتمتع استعمال الميباكين عند تعاطي مركبات ٨ — أمينوكينولين في نفس الوقت . كذلك لا ينصح باستعمال هذا الدواء لعلاج المرضى الذين يعانون من السفلس العصبي . ومازال استعمال الميباكين ممكنا في علاج بعض أمراض الدودة الشريطية أو داء الجيارديات .

الكلوروكين ومركبات ٤ — أمينوكينولين الأخرى

عُرفت الآثار المؤذية لهذه السلسلة من المركبات ، أساسا عن طريق الخبرة بالكلوروكين وهو أكثرها استعمالا . وقد أجريت دراسات كثيرة على حيوانات التجارب قبل السماح باستعمال أي من هذه الأدوية في الانسان . ويبدو أن الفرق بين هذه الأدوية من حيث السمية الحادة في الحيوانات ليست بكبيرة . وسمية الكلوروكين في الكلاب أكبر من سمية الأمودياكين بينما يبدو الأموهيروكين أقل سمية من الأمودياكين . وأقل الأدوية الأربعة سمية هو الهنروكسي كلوروكين .

وقد أجريت حديثا سلسلة من الدراسات الجديدة على الآثار السامة طويلة الأمد لهذه الأدوية وذلك عند اكتشاف قيمة مركبات ٤ — أمينوكينولين بجرعات كبيرة في علاج التهاب المفاصل الرثائي ، وأكدت نتائج هذه الدراسات بدرجة كبيرة ما تم التوصل إليه من نتائج أثناء علاج الدواء في الانسان .

وترتبط الآثار المؤذية لمركبات ٤ — أمينوكينولين في الانسان بشكل عام ، بجرعة الدواء وطريقة تعاطيه . والآثار المؤذية للكلوروكين والأمودياكين والهنروكسي كلوروكين ضعيفة ونادرة الحدوث إذا استعملت هذه الأدوية بالجرعات التقليدية للبالغين التي تستعمل لعلاج البوء الحادة (الجلد ٧ بالصفحة ١٦٣) أو لكبت البوء (الجلد ٩ بالصفحة ١٨٠). ويمكن حدوث غثيان وقهء إذا ما أخذت هذه الأدوية والمعدة فارغة . وقد أبلغ عن حدوث حكة في راحة اليدين والكعبين وفروة الرأس . وكذلك يحدث الصبداء أحيانا والغشاشة المؤقتة التي تسببها صعوبة تكيف العينين . وتخففي هذه الأعراض المرتبطة بشكل عام بالقرور العلاجي الكامل عند وقف العلاج ، وتشمل الآثار الجانبية الأخرى التهاب الجلد الأرجي الضوئي ، وانصبغ الجلد وقلة الكريات البيض ، وايضاض الشعر ، ونثرة الهيبات بشكل استثنائي .

ويتحمل المرضى البالغون جيدا حقن الكلوروكين في الوريد أو العضل بالجرعات العادية وهي ٢٠٠ - ٣٠٠ مغ من القاعدة . ولكن حقن جرعات الكلوروكين حتى المعدلة منها في الأطفال يمكن أن يؤدي أحيانا إلى آثار خطيرة على الجهاز العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي . ولا يجب حقن الكلوروكين في عضلات الأطفال إلا للضرورة القصوى . وفي هذه الحالات تقسم الجرعة إلى قسمين أو ثلاثة أقسام . كما أن الحقن في أوردة الأطفال غير مناسب أيضا . ويبدو أن الهدروكسي كلوروكين أو الأموهيوكين أكثر سلامة ، إلا أن الخبرة بهما محدودة .

ويحدث التسمم الحاد نتيجة لتعاطي الكلوروكين ومركبات ٤ - أمينوكينولين الأخرى بالغم إذا أخذت جرعة تبلغ ١٥ - ٢ غ مرة واحدة . ونصف هذه الجرعة قاتلة بالنسبة للأطفال . أما أعراض التسمم بالكلوروكين المأخوذ بالغم فهي الصداق والغثيان والإسهال والدوار وضعف العضلات وغشاوة العينين . ويمكن أن يحتوي البول على كريات حمراء والبروتين واسطوانات دموية . وتشمل إجراءات الإنقاذ إزالة الدواء الذي ابتلع وذلك بغسيل المعدة وإعطاء المقيحات . وعند حدوث انخفاض في نشاط الأعصاب المحركة الوعائية ، وتوقف حاد للتنفس والقلب ، وقصور في الدورة الدموية يجب إعطاء العلاج المبيّن تحت الكينين . وإذا كان إفراغ البول كافيا يعطى ٢ - ٤ لترات من السوائل يوميا للإسراع في إفراغ الدواء في البول . ويمكن زيادة حموضة البول بإعطاء ٥٠ غ من حمض الأسكوربيك للمريض بالغم كل ٤ ساعات .

والآثار الضارة للجرعات الكبيرة من الكلوروكين (٢٥٠ - ٧٥٠ مغ يوميا) على اهتمام شديد الآن ، وذلك بالنسبة للعلاج المديد لأمراض النسيج الضام . وبعد الإضرار بالعينين . أهم أنواع الأضرار السمية وأكبرها شيوعا ، ويشمل هذا الضرر حدوث آفات بالقرنية (التهابات القرنية النقطي) وتعتم بالعدسة . والأكثر خطورة من ذلك ، لعدم القدرة على إبطاله ، هو ترسب الكلوروكين على الشبكية . وهذا النوع الأشهر من الاضطراب الشبكي يظهر ببطء وبشكل غير واضح ويمكن ألا يكتشف إلا بعد مرور بعض الوقت على وقف تعاطي الدواء . وقد أبلغ عن حدوث هذا الضرر في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن ٥٠ سنة غالبا ، والذين بلغت عندهم الجرعة التراكمية للكلوروكين خلال عدة سنين من العلاج أكثر من ١٠٠ غ . ومع ذلك فقد حدث هذا الضرر في حالات كان ما أخذ فيها من الكلوروكين أقل من هذا القدر . وجدير بالتأكيد أن جرعات الكلوروكين المستعمل في علاج التهاب المفاصل الرثياني تفوق عدة مرات الجرعات المستعملة في العلاج أو الوقاية من الجذام على المدى الطويل .

ومنذ الأربعينات يعتبر استعمال الكلوروكين بجرعة تبلغ ٣٠٠ مغ من القاعدة أسبوعيا في أنحاء كثيرة من العالم أفضل نظم واق مضاد للجذام ، باستثناء المناطق التي ظهرت فيها مقاومة المتصورة المنجلية لهذا الدواء . وقد أكد الفرنسيون دائما الوقاية بالكلوروكين في مناطق الجذام أثناء مواسم الانتقال الشديد للمرض بجرعة يومية تبلغ ١٠٠ مغ وهي تعادل ٦٠٠ — ٧٠٠ مغ من القاعدة أسبوعيا .

وخلال الأعوام الثلاثين الماضية أبلغ عن سمية الكلوروكين المستعمل في الوقاية من الجذام في حدود ضيقة بدرجة ملحوظة . وكانت السمية مرتبطة دائما بالزيادة الكبيرة في الجرعة . وبعدها أصبحت المشاهدات التي تربط بين علاج الأمراض الكولاجينية بالكلوروكين ، والآثار الضارة بالنظر معروفة على نحو أفضل ، زاد الاهتمام بدراسة آثار الاستعمال المديد لهذا الدواء مما أدى إلى اتخاذ عدد من الأحكام التي لم يكن لها دائما أساس سليم .

وقد توصلت الدراسات الحديثة التي أجريت على مرضى الصاب المفاصل الرثياني الذين يتناولون جرعات كبيرة من الكلوروكين إلى أن احتمال حدوث تلف شبكي سمى ناتج عن الكلوروكين ضئيل أو منعدم حتى بالنسبة للعلاج المديد ، شريطة أن تقل الجرعة اليومية عن ١٥٠ مغ من القاعدة لمدة ١٠ أشهر في السنة ، أي تبلغ الكمية المأخوذة سنويا حوالي ٥٠ — ٥٥ غ من قاعدة الكلوروكين . وقد بينت نتائج هذه الدراسة أن الجرعة المعتادة من الكلوروكين للوقاية من الجذام (٣٠٠ مغ من القاعدة أسبوعيا) والتي تعادل حوالي ١٥ غ في السنة تقع في نطاق حدود الأمان بشكل عام لمدة لا تقل عن سنتين إلى ثلاث سنوات . ويمكن حتى تبهر استخدام جرعات أكبر من الدواء تصل إلى ٧٠٠ مغ من القاعدة أسبوعيا في المناطق الموبوءة بالجذام بشدة ، ولكن المخاطرة تصبح أكبر . ويجمع الخبراء حاليا على أن الحد الأقصى للجرعة التراكمية المحتملة من الكلوروكين هي ١٠٠ غ من القاعدة ، ويقابل ذلك ٣ — ٦ سنوات من الوقاية المستمرة (للبالغين) تبعا للجرعة الأسبوعية . ومع ذلك تدل بعض التقارير الواردة من غرب أفريقيا على أن الاستعمال العشوائي للكلوروكين بدون المشورة الطبية ليس نادرا . وقد أدى استعمال جرعات كبيرة من هذا الدواء على مدى سنوات إلى حالات من تلف الشبكية بين بعض الأفريقيين ، الذين تساعد شبكياتهم الملونة بشدة على الاحتفاظ براسب الكلوروكين . ففي هذه الحالات ، وأيضا في حالات فردية لمرضى معرضين لتأثير عوامل أخرى مثل الحساسية المفرطة ، واستعمال أدوية أخرى في نفس الوقت كالمهدئات والصادات antibiotics لابد من توخي الحرص في استعمال الكلوروكين ومركباته ٤ — أمينوكينولون الأخرى في الوقاية من الجذام لأمد طويل .

مركبات ثنائي الهاليد (البروغوانيل والكلوروغوانيد)

جرت دراسة المركبات الأساسية في هذه السلسلة (البروغوانيل والكلوروبروغوانيل) باستفاضة في عدد كبير من حيوانات التجارب . وبالرغم من تغير النتائج تبعاً لنوع الحيوان ، إلا أن التحمل العام لهذه الأدوية كان جيداً بدرجة ملحوظة . وقد أكدت هذه النتائج تماماً تجارب سريرية وميدانية أجريت على متطوعين ، وأدى تعاطيهم جرعات يومية تفوق كثيراً الجرعات المستعملة عادة ، إلى حدوث تأثيرات طفيفة على الجهاز الهضمي ، وبالتالي فنادراً جداً ما تحدث آثار جانبية نتيجة لتعاطي الجرعات المتفق عليها عموماً وهي ١٠٠ — ٢٠٠ مغ من البروغوانيل يومياً ، أو ٢٠ مغ من الكلوروبروغوانيل مرة أسبوعياً . ومع ذلك يمكن أن يعاني بعض الأشخاص من فقد الشهية أو متاعب بطنية أو غثيان . وقد أدى تناول جرعات كبيرة من البروغوانيل إلى حدوث بيلة دموية .

ولقد استعمل السيكلوغوانيل — وهو ثنائي هيدروثيازين مستقلب الكلوروغوانيد — في شكل ملح حمض البانويك ، كدواء مستخزن مضاد للبداء في أكثر من ١١٠٠٠ شخص ، تلقوا كمية تصل إلى ٣ حقن من هذا المستحضر في العضل بفصل بينها حوالي ٣ أشهر . وقد حدثت ردود فعل موضعية في موضع الحقن في حوالي ١٤٪ من الأشخاص المعالجين . ولكن تحسين طريقة الحقن بالعضل أدى إلى انخفاض كبير في حدوث الحراجات العقيمة وتكوين الجيوب . وقد لوحظ وجود جرسوء طفيف وإيلام عند اللمس في حوالي ١٠٪ من المرضى . وأبلغ عن حدوث آثار جانبية مثل الشرى urticaria والطفح الجلدي والحكة في ٥ — ١٠٪ من الحالات . ولم يلاحظ مفعول أكيد مضاد لحمض الفوليك أو أية آثار ماسخة .

مركبات ثنائي أمينوالبيهميدين (البهيميتامين وثلاثي المعزويوم).

أظهرت دراسات أجريت على سمية البهيميتامين في حيوانات التجارب فروقا بين الآثار المؤذية الحادة والطفيفة الأجل . وقد تأكد هذا بدرجة كبيرة في الإنسان .

وقد لوحظ حدوث التسمم المارض بالبهيميتامين بشكل رئيسي في أطفال صغار ابتلعوا ٤ — ١٠ أقراص (١٠٠ — ٢٥٠ مغ) من الدواء . وأعراض التسمم هي الاختلاج ، وفقد الوعي ، والوهط ، وعادة ما تكون النتيجة وفاة الطفل . وقد قلت الآن كثيراً خطورة بلع الأطفال لهذه الأقراص وذلك بتقديم الدواء في عبوات جديدة لا يستطيع الطفل الصغير فتحها بسهولة .

وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على تعاطي البيهيتامين لمدة طويلة أن البالغين يتحملون جرعات تبلغ ١٠٠ مغ أسبوعيا لمدة تصل إلى ثلاثة أشهر .

وقد لوحظ تحمل الجرعة التقليدية التي تبلغ ٢٥ مغ مرة أسبوعيا جيدا لمدة ٦ أشهر أو يزيد . ولكن إعطاء جرعات يومية تبلغ ٢٥ مغ لمدة ٧ أسابيع أدى إلى فقر الدم ضمخ الأرومات في نسبة كبيرة من البالغين ، وتحسنت الحالات بسرعة بعد وقف العلاج . ويندو أن الجرعة العادية التي تبلغ ٢٥ مغ مرة أسبوعيا مأمونة بشكل عام لمدة طويلة . وفي البلدان الحارة ، حيث يقترن فقر الدم بالحمل دائما ، يؤدي التعاطي اليومي لـ ١٠ — ١٥ مغ من حمض الفولينيك (مزيج رَبيَم racemic mixture) إلى عدم حدوث أي تغيرات هامة قد تظلم على دم النساء اللاتي يتعاطين البيهيتامين أسبوعيا أو بمقتضى أي نظام آخر .

وينبغي تذكر أن البيهيتامين يعطى بجرعات كبيرة (٢٥ — ٥٠ مغ) يوميا لمدة شهر تقريبا في علاج داء المقوسات الحاد . ويحتمل أن يسبب هذا العلاج اضطرابات في المعدة والأمعاء ، وتقرحا في الفم ، وسقوط الشعر الخ . ومن الضروري علاج أي آثار سمية تصيب الدم في هؤلاء المرضى .

وبعلاج التسمم العارض الحاد بالبيهيتامين (في الأطفال بشكل أساسي) بفسيل المعدة أولا . ويتم التحكم في الاختلاج بإعطاء ٥ — ١٠ مغ من الديازينام بالحقن البطيء في الوريد أو في العضل . ويقلل تعاطي ١٠ — ٢٠ غ من حمض الفولينيك يوميا أو ١٥ مغ من فولات الصوديوم يوميا من الآثار المؤذية على جهاز تكوين الدم ، ويمكن أن يقي منها تماما .

ويستعمل ثلاثي الميتوتريم عادة مع السلفوناميدات . ويندو أن آثار التعاطي الطويل الأجل لثلاثي الميتوتريم (١٠٠ مغ يوميا) مع السلفاميتوكسازول تظهر بعد حوالي شهر أو أقل من ذلك أحيانا . ويمكن أن يحدث محم في نخاع العظام بالإضافة إلى تغيرات الدم المصاحبة لذلك ، والتي ربما تحدث أثناء الحمل أو في كبار السن ، ويجب معالجة هذه الآثار بتعاطي حمض الفولينيك .

وبالرغم من ثبوت حدوث تشوهات نتيجة لاستعمال جرعات كبيرة من البيهيتامين وثلاثي الميتوتريم في الفئران الحوامل ، إلا أنه لا يوجد دليل على أن الجرعات التقليدية لهذه الأدوية المستعملة في المعالجة الكيميائية للولادة ، لها أثر ضار على النساء الحوامل أو أطفالهن .

السلفونات والسلفوناميدات

السلفونات الهامة الرئيسية في المعالجة الكيميائية للجذاء هي الدابسون والأسيدابسون وثنائي فورميل الدابسون . ولكن الجانب الأكبر من المعلومات الخاصة بسمية هذه السلسلة من المركبات بالنسبة للإنسان تم الحصول عليها باستخدام الدابسون . وقد بينت بعض الدراسات الأولى أن أعلى جرعة يومية يمكن تحملها هي ٢٠٠ مغ ، وأن تناول جرعات أكبر قد يسبب عادة تأثيرات في الدم مع فقر الدم . وقد حدث التهاب جلدي والتهاب كبدى لمرضى يتعاطون ١٠٠ مغ من الدابسون يوميا . كما بينت دراسات تالية أن الدابسون يسبب انحلال الدم في الأشخاص الذين يعانون من عوز في إنزيم نازعة هيدروجين ٦ — فسفات الغلوكوكز G6PD ، إذا ما أخذ بجرعات تبلغ ٥٠ مغ يوميا . وقد أدى تعاطي ٢٥ مغ يوميا من الدواء إلى الميثيموغلوبينية وانحلال الدم في بعض هؤلاء الأشخاص . ولوحظ حدوث ندرة الهيبات بعد استعمال مقرر علاجي بالدابسون دام عدة أشهر في ١٦ مريضا شديدي الحساسية ، توفي منهم ثمانية .

أما الآثار الجانبية الأخرى التي تحدث أحيانا فهي الغثيان ، والقىء ، والصداع ، والأرق ، وغشاوة العينين .

وهناك دراسات كثيرة تناولت الآثار المؤذية للسلفوناميدات قصيرة المفعول ، وهي تشمل في المقام الأول الطفح الجلدي ، والاضطرابات المعدية المعوية (الغثيان ، والقىء ، والقيح البسيط) . ويمكن أن يكون الطفح الجلدي من النوع الشروي أو الحمامي أو البقيعي الحطاطي أو الحصى الشكل أو الفروري . وقد ثبت حدوثه في كل الفئات العمرية . وهناك أثر ضار خطير ولكنه لحسن الحظ نادر الحدوث وهو مرض ستيفنسن — جونسون (الحمامي المتعددة الأشكال الكبرى) الذي يتمثل في الحمى ، والتهاب الزور ، وآلام الصدر والمفاصل ، وأفات متنوعة في الجلد والأغشية المخاطية ، يتلوها أحيانا انحلال تسممي لخلايا الجلد الميتة ، أو متلازمة ليل ، وفيها تتكون نقطات blisters رخوة كبيرة ويبلغ معدل الوفيات الناجمة عن ذلك حوالي ٢٥٪ . ولوحظت أيضا تفاعلات في الدم تمثلت في قلة عدد الهيبات agranulocytopenia ، أو ندرتها ، وفقر الدم اللاتنسجي ، والفرغرية الناجمة عن قلة الصفائح . ويبدو أن أي تعاط لمدرات البول (مركبات التيازيد والفروسميد) قبل تناول السلفوناميدات أو معها يمكن أن يؤدي بصورة خاصة لانخفاض عدد الصفائح الدموية .

وتتشارك السلفوناميدات مع الأدوية الأخرى في طرق الاستقلاب (الأبيض) العامة ومواضع الارتباط ببروتين المصوّرة (البلازما) ، وبذلك فهي تتأزّر مفعول التولوناميد . ويمكن أن يؤدي ذلك إلى نقص في سكر الدم لدى مرضى السكر الذين يتعاطون علاجاً بالغم . وتتأفّس السلفوناميدات البليرويين على مواضع الارتباط في البلازما . وفي بعض الأحيان يسبب إعطاء هذه الأدوية في الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل التعجيل بمحدوث أو استفحال اليقّان kernicterus عند الوليد .

وتكمن الفائدة الأساسية لاستعمال السلفوناميدات في المعالجة الكيميائية للجذام في المركبات المديدة المفعول مثل السلفالين والسلفانيتوكسي بيريدانين والسلفادايميبتوكسين والسلفادكسين ، ويتراوح العمر النصفي لهذه الأدوية في البلازما بين ٤٠ و ٢٠٠ ساعة (انظر الجدول ٥) .

ولابد من التسليم بأن التقارير الخاصة بالآثار المؤذية للسلفوناميدات غير كافية ، وذلك لأن استعمال هذه الأدوية الحديثة بالإضافة إلى المركبات المضادة للفلوليك يقتصر عامة على المناطق التي تقام فيها المتصورة المنجلية مركبات ٤ - أمينوكينولين . علماً بأنه قد تحدث بعض الأعراض في المعدة والأمعاء . وليس هناك ما يدل على أن استعمال السلفوناميدات بالجرعات الصحيحة تبعه تأثيرات حادة للدم في الأفراد الذين يعانون من عوز في إنزيم نازعة هيدروجين ٦ - فسفات الغلوكوز G6PD . وينبغي تجنب استعمال هذه الأدوية في الأشهر الثلاثة الأولى للحمل ، كما يجب ألا تعطى للأطفال . وإذا أهدى المريض تحساساً ذاتياً للسلفوناميدات بشكل عام فيتعين عدم تعاطيها . وعند حدوث أية آثار ضارة من جراء استعمال هذه الأدوية ينصح بإعطاء محض الفولينيك بجرعة تبلغ ١٠ - ٣٠ مغ يومياً .

الصادقات (المضادات الحيوية)

نظراً لمقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين وتوليفات السلفوناميدات / بيريتامين في بعض أنحاء العالم ، أصبح التراسيكليين بمصاحبة الكينين مضاداً أساسياً للمتصورات antiplasmodial . ولكن استعمال التراسيكليين ، مثل الصادقات antibiotics الأخرى ، تبعه آثار مؤذية معينة .

وبينما يمكن تجاهل الآثار الجانبية البسيطة للتراسيكليينات في أغلبية المرضى ، فقد تسبب هذه الأدوية التهاباً في الفم ، وحكة شديدة في الفرج ومنطقة الشرج والمستقيم لدى بعض الأفراد الحساسين . ومن شأن كبت النبيت الجرثومي الطبيعي أن يعرض المريض للإصابة

بالجراثيم المقاومة للتراسيكلينات مثل العنقوديات . وقد شهدت الآونة الأخيرة اهتماما شديدا بالتهاب القولون المصاحب لتعاطي المضادات . وقد يكون التهاب قولونيا غشائيا كاذبا أو التهابا قولونيا حادا غير نوعي . وتتراوح حدة النوع الأول بين الالتهاب البسيط المحدود ذاتيا والالتهاب الحاد المميت . ولا تعدّ العلامات المميزة السريرية الأولية المعتادة (إسهال وبرز غاطي مدم ، ألم بطني ، وحى ، وتغفاف ، وزيادة الكريات البيض) ظواهر تشخيصية نوعية . وذلك لأن ظهور هذه الأعراض قد عرف أيضا بعد العلاج بمضادات مختلفة ، ولكن بصفة عامة الكلينداميسين واللينكوميسين والتراسيكلين والنيترومييسين . وقد دلت دراسات حديثة على أن العامل المسبب لهذه الحالة هو المظنية الصعبة *clostridium difficile* التي تفرز في الأمعاء ذيفانا ضاراً بالخلايا . فإذا اشتبه في الحالة يوقف تعاطي المضادة *antibiotic* كخطوة أولى ويتم تعويض السوائل والكهارل *electrolytes* . ويبدو أن تعاطي الفانكوميسين بالدم (٥٠٠ مغ كل ٦ ساعات لمدة ٤ - ٦ أيام) إجراء فعال . ويجب تجنب تعاطي هيدروكلوريد ثنائي الفينوكسيولات مع الأتروبين والأدوية الأخرى التي تقلل من الحركة الذاتية للأمعاء . أما الكورتيزون فمازالت قيمته تحتاج إلى مزيد من التحديد . وهناك نوع آخر من المضاعفات يتمثل في النمو المفرط للمتقلبة *proteus* والزائفة *pseudomonas* في الجهاز البولي .

وإلى جانب آثار الحساسية المفرطة (مثل الحمامي العديدة الأشكال) ترتبط التفاعلات الضارة للمضادات إما بالجرعات الكبيرة أو بالجرعات العادية في مرضى يعانون من قصور كلوي أو كبدي . وتعتمد معظم المضادات في إفراغها خارج الجسم على كفاءة عمل الكلتيين ، باستثناء الدوكسيسيكليين والكلورامفينيكول والنيترومييسين واللينكومييسين والكلينداميسين وجميعها تفرغ عن طريق الكبد . وحيث إن البنسلين ومشتقاته لا تستعمل في علاج الجذاء فلن تذكر التفاعلات الضارة لهذه الأدوية هنا . ومن المحتمل أن يسبب التراسيكلين ارتفاعا حادا في تركيز اليوريا والكرياتينين في الدم . ويتعين عدم إعطائه للمرضى المسابين بقصور كلوي . ويمكن أن تؤدي التراسيكلينات المتعاطاة أثناء الحمل إلى تسبب كبدي حاد .

وتعمل التراسيكلينات كموامل استقلاب لأيونات المعادن . واتحاد الكلسيوم مع التراسيكلين بهذه الطريقة في سوائل الجسم يمكن أن يترسب المعقد الأصفر أو البني للمضادة في الأسنان والعظام . ويؤثر هنا على نمو أسنان الجنين والرضيع ، كما يسبب نقص تنسج ميناء الأسنان .

وفي ضوء ما سبق ذكره من الآثار الجانبية ، يجب ألا تستعمل التتراسيكلينات خلال الحمل ، وللأطفال تحت سن ٨ سنوات .

وباختصار يمكن تجنب الكثير من الآثار الضارة للمضادات المستعملة في المعالجة الكيميائية للجذام إذا اقتصر استعمالها تماما على علاج حالات المتصورات المنجولية العديدة المقاومة .

الفصل السابع

الاستعمال الوقائي للأدوية المضادة للبرداء الوقاية الكيميائية والكبت^(١)

تعني الوقاية الكيميائية chemoprophylaxis (أو الوقاية الدوائية drug prophylaxis) استعمال الأدوية قبل حدوث المرض أو قبل ظهور أعراضه بهدف منع أى منها. وبالتالي فالوقاية الدوائية تعني الوقاية المطلقة من المرض (الوقاية السببية causal prophylaxis) أو كبت الطفيلية parasitaemia وأعراضها (الوقاية السريرية clinical prophylaxis).

وتهدف الوقاية السببية إلى القضاء على أشكال الطفيل السابقة على وصول العدوى إلى الكريات الحمر. والأدوية المستعملة هي مبيدات المتقسمات schizontocides النسيجية الأولية، التي تقضي على المرض قبل خروج الأقسام merozoites إلى مجرى الدم أو بعبارة أخرى قبل نهاية مرحلة ما قبل الوضع.

وتهدف الوقاية السريرية أو الكبت إلى إحداث تأثير مبكر على الأشكال الموجودة داخل الكريات الحمر عندما تطلقها الأشكال النسيجية الأولية. وتعتبر كل الأدوية المبيدة لمتقسمات الدم أدوية كابتة عندما تؤخذ بانتظام في شكل جرعات صغيرة. وعند أخذ دواء كابت فعال تخففي الطفيليات الباقية داخل الكريات الحمر وبالتالي لا تظهر الأعراض السريرية للمرض. وإذا استمر تعاطي الأدوية الكابتة حتى يتم التخلص من مراحل نمو الطفيل خارج الكريات الحمر فإن الطفيلية أو الأعراض السريرية لا تظهر حتى بعد وقف

(١) لا يعنى « كبت » الطفيلية parasitaemia أن الطفيليات تبقى فقط بنسبة منخفضة دون المستوى الجوهري أثناء فترة تعاطي الدواء. وفي حالة المتصورة النجلية *P. falciparum*، وهي طفيل ينمو خارج الكريات الحمر لمدة قصيرة، يزيل الحنج infection ولا يمتصه طفيلية إذا ما أوقف تعاطي الدواء بعد الاستمرار في تعاطيه لمدة ٤ أسابيع على الأقل بعد التعرض لخطر الإصابة بالمرض. أما في حالة الطفيليات ذات الأشكال التي تبقى خارج الكريات الحمر لمدة طويلة، مثل المتصورة النجلية *P. vivax*، فيحتمل أن تدخل هذه الطفيليات الدورة الدموية المحيطة بعد وقف تعاطي الدواء. وتصلح المدة التي تفصل بين وقف تعاطي الدواء ودور الوضع تبعاً لنسبة الطفيل المتبقية. وهذه المدة قصيرة بالنسبة للبردي تشيسون (الملاريا) وطويلة بالنسبة للبردي المناطق المحتلة.

تعاطي الدواء . ويدل ذلك على تحقيق شفاء كبتي للمرض . وبالنسبة للمتصورة المنجلية يستغرق تحقيق الشفاء الكبتي حوالي شهر من آخر لدغة معدية . ولكنه يحتاج إلى مدة أطول بكثير في حالة المتصورة النشيطة *P. vivax* .

وتتحقق الوقاية السببية بسهولة في برداء المتصورة المنجلية نظرا لأن الطفيل في طوره النسيجي الأولي يُبدي حساسية لبعض الأدوية الكابتة ، ولكن الطفيليات الأخرى غير حساسة لهذه الأدوية .

والمركبات المضادة لحمض الفوليك مثل البروغوانيل والبيرونيامين تعد بصفة أساسية أدوية وقائية تعمل ضد الأشكال الموجودة قبل الكريات الحمر ولأسيما بالنسبة للمتصورة المنجلية الموجودة داخل خلايا الكبد والمنبثقة من الحيوانات البوغية *sporozoites* . وليس لأي من الأدوية المعروفة في الوقت الحاضر تأثير على الحيوانات البوغية نفسها أثناء المدة القصيرة بين إدخالها في الجسم بواسطة البعوضة واستقرارها في خلايا الكبد .

وللهياكين أيضا ، وهو أحد مركبات ٨ — أمينوكينولين ، مفعول قوي ضد متقسمات كل أنواع المتصورات البشرية قبل مرحلة الكريات الحمر ، ولكنه لا يستعمل في الوقاية نظرا لآثاره الضارة المحتملة^(٢) .

وجميع الأدوية العلاجية ، أي المييدة للمتقسمات كابتات جيدة . ويؤدي تعاطيها بجرعات صغيرة نسبيا إلى التخلص من الطفيليات الموجودة داخل الكريات الحمر ، أو على الأقل تؤدي إلى الإبقاء على عدد صغير من الطفيليات إلى درجة توفر الحماية من آثار الحمى . ويمكن تحقيق ذلك لمدة طويلة إذا كان الدواء المستعمل مناسباً ، والجرعات كافية ، وإن هي أخذت بانتظام .

(٢) استعملته القوات المسلحة للولايات المتحدة الأمريكية في فيتنام حيث أعطى الكلوروكين واليهياكين معا للوقاية الكيميائية . ول هذه التوليفة combination يؤثر اليهاكين على الطور النسيجي ، بينما يقضي الكلوروكين على أطوار الطفيليات الموجودة داخل الكريات الحمر . والاستمرار في تعاطي هذه التوليفة لمدة كافية بعد آخر عدوى بالمتصورة النشيطة يؤدي إلى شفاء جذري من الإصابة بهذا النوع (وكذلك بالمتصورة المنجلية) . أما في حالة استمرار تكرار الإصابة بالمتصورة النشيطة فإن استعمال اليهاكين في توليفة مع الكلوروكين لن تكون له ميزة على الكلوروكين وحده . ويمكن إعطاء مقرر منفصل للعلاج الجذري لانتعاش أبحاث المتصورة النشيطة عندما يولد المريض للمنطقة الوبائية .

أما الكينين ، الذي كان هو الدواء الواقي الشائع في الماضي ، فلا يستعمل الآن إلا نادرا لكبت البداء ، لأن ذلك كان يستلزم أخذه بجرعات كبيرة في بعض المناطق ، كما كانت حمى البول الأسود تصاحب تعاطي الكينين بجرعات صغيرة لمدة طويلة . وبعد الكلوروكين والأمودياكين دوائين كابتين ممتازين ولا يسببان إلا قليلا من الآثار المؤذية . وقد تم تحضير توليفات متنوعة من السلفونات والسلفوناميدات مع المركبات المضادة لحمض الفوليك . وتستعمل هذه التوليفات بشكل متزايد للوقاية من البداء . ويجب تذكر أن أي دواء واق أو كابت يمكن أن يفشل جزئيا أو كليا في مناطق البداء التي يقاوم فيها الطفيلي هذا الدواء .

الحماية الدوائية للأفراد

يمكن لأي فرد يزور منطقة موبوءة بالبداء أو يقيم فيها أن يحمي نفسه من المرض بأخذ الأدوية المناسبة . وغالبا ما يستخدم مصطلح « الوقاية » بوجه عام ليشمل المفعول الواقي لأي مضاد للبداء ، مع أن الأساليب النوعية للمفعول تتباين بين المركبات المختلفة . وهكذا ينتهي المرض بالتصورة المنجلية في طور ما قبل الكريات الحمر عندما يستعمل البروغوانيل أو البيهيتامين للوقاية الكيميائية ، ولا يتطور نحو الطفيليات إلى مرحلة الكريات الحمر . وي إيقاف الوقاية بعد ذلك عند مغادرة منطقة البداء لا تبقى أية طفيليات في الجسم بحيث تؤدي إلى حدوث نوبة لبداء المتصورة المنجلية . وطور المتصورة المنجلية قبل الكريات الحمر أكثر حساسية للبروغوانيل من طور الكريات الحمر ، حتى أنه يمكن تحقيق وقاية ناجحة في بعض الأحيان بالرغم من مقاومة الأناتيف trophozoites للبروغوانيل . وبوجه عام ليس للبروغوانيل أو البيهيتامين فعالية ضد طور المتصورة النشيطة قبل الكريات الحمر مع أن البيهيتامين يكون ناجحا أحيانا ،

ومع وجود الأدوية المستعملة بصورة عامة للوقاية الكيميائية ، يستمر المرض بالتصورة النشيطة دون إعاقة خلال طور ما قبل الكريات الحمر الذي يظهر في نهايته قليل من الأناتيف في الدم . ويستدل على وجودها بالتلقيح بالدم مرة أخرى في مقل مناسب . وسرعان ما تختفي الطفيليات من الدم تحت تأثير الدواء الواقي الكيميائي ، كما تختفي الطفيليات التي تخلفها بمجرد انبثاقها من الطور الموجود خارج الكريات الحمر في الكبد من وقت لآخر بينما يستمر تعاطي الدواء . ولكن إذا ما أوقف استعمال الدواء عند مغادرة المنطقة الموبوءة فرما تنبثق بالتالي طفيليات الكريات الحمر من الطور الموجود خارج هذه الكريات ، ويزداد عددها مما يؤدي إلى وقوع نوبة من بداء المتصورة النشيطة .

ونظرا لأن المتصورة المنجلية ليس لها طور خارج الكريات الحمر بمجرد خروجها من الكبد فإن الإصابة بضرر حساسة للدواء من هذا النوع من الطفيليات تزول بواسطة الدواء الكيميائي الوقائي. ولا ينتظر حدوث نوبات للمتصورة المنجلية إذا ما أوقف تعاطي الدواء بعد ٤ أسابيع من آخر تعرض ممكن للملوى .

وتستجيب أصابات المتصورة البيضوية *P. ovale* والربالية *P. malariae* بنفس طريقة المتصورة النشيطة *P. vivax* إذا ما تعرضت للأدوية التي تستعمل للوقاية الكيميائية .

ويوضح الجدول ٩ الأدوية الشائعة الاستعمال للوقاية الشخصية ، والجرعات المناسبة منها ، ومعدل تعاطيها . وتظهر هذه الأدوية فعاليتها منذ اليوم الأول لتعاطيها (في المناطق التي تبدي فيها الطفيليات حساسية للأدوية) ولكن للأسباب المشروحة فيما بعد ، ينصح ببدء تناول الدواء بانتظام قبل دخول منطقة الجذاء بأسبوع أو أسبوعين . ويجب أن يستمر تعاطيه لمدة لا تقل عن شهر بعد مغادرة المكان الموهو للتأكد من زوال الإصابة بالمتصورة المنجلية .

ويخلو البروغوانيل بدرجة ملحوظة من الآثار السمية . وعندما يؤخذ للوقاية الكيميائية فإنه يعمل ضد طور المتصورة المنجلية الموجود قبل الكريات الحمر ، كما يكون له مفعول مضاد لأشكال جميع الأنواع الأربعة . وقد عرفت مقاومة المتصورة المنجلية والنشيطة للبروغوانيل في مناطق كثيرة (انظر الفصل الخامس) .

ولا يسبب البيهيتامين أيضاً آثاراً سمية إذا أخذ بالجرعات الموصوفة للوقاية من الجذاء ، كما أن له نفس مفعول البروغوانيل ، وهو فعال ضد طور ما قبل الكريات الحمر لبعض ذراري المتصورات النشيطة . ونظرا لطعمه الذي يميل إلى الحلاوة ، وكذلك حدوث بعض حالات التسمم العارض في الأطفال بسببه في بعض الأحيان ، فمن الواجب حفظه بعيدا عن متناول الأطفال .

وعادة ما يُتَحمَل الأمودياكين والكلوروكين جيّداً إذا أخذ بالجرعات الموصوفة للوقاية من الجذاء . ويمكن ملاحظة انصبغ الخنك وجناحي الأنف وورقذ الأظافر بعد تعاطي الأمودياكين لمدة طويلة . أما صعوبات تكيف البصر التي تحدث مع الجرعات العلاجية من الكلوروكين فعادة لا يعاني منها المريض عند تناول جرعات وقائية . وعندما تستعمل جرعات كبيرة من الكلوروكين باستمرار لمدة سنوات يحتمل تراكم الدواء في الشبكية ويؤدي ذلك إلى فقد حدة النظر . ولكن لا يعرف حدوث هذا الأثر عند استعمال جرعات الكلوروكين (٣٠٠ مع أسبوعيا) اللازمة للوقاية من الجذاء إلا في حالة أخذ الدواء دون انقطاع لأكثر

من ٦ سنوات ، حيث تزيد الكمية التراكمية في هذه الحالة عن ١٠٠ غ . وحتى بالنسبة لهذا القدر من الجرعات لا يكون الحثل الشبكي الناتج عن الكلوروكين شائع الحدوث . وقد اقترحت مضاعفة كمية الدواء (مثل البروغوانيل والكلوروكين والأمودياكين) الذي يؤخذ للوقاية الكيميائية في المناطق التي تعاني من ارتفاع نسبة انتقال المرض .

وإذا كانت الكمية المأخوذة أسبوعياً من الكلوروكين القاعدي تتراوح ما بين ٦٠٠ و٧٠٠ مغ فلا يجب أن تزيد المدة الكلية لتعاطي الدواء عن ٣ — ٣ ½ سنة . وعندما تكون ذراري الطفيلي الموجودة في المنطقة حساسة طبيعياً للدواء المستعمل في الوقاية ، فإن فشل الدواء في الوقاية من الجداء يرجع على الأرجح إلى عدم تقيد الأشخاص بأخذ الجرعات بانتظام أكثر منه إلى عدم كفاية الجرعة المستعملة .

وتعرض الحماية الدوائية للأفراد بعض الصعوبات في المناطق التي ثبت فيها وجود ذرار من الطفيلي تقاوم الدواء وذلك فيما يتعلق باختيار الدواء المناسب . وينطبق هذا بشكل خاص على إصابات المتصورة *P. falciparum* المنجلية . ففي حالة وجود مقاومة عالية للبروغوانيل أو البيهيتامين مع استجابة الطفيليات استجابة كافية لمركبات ٤ — أمينوكينولين يعد الكلوروكين أو الأمودياكين أهم أدوية الوقاية الكيميائية . أما في البلدان أو المناطق التي تقاوم فيها ذراري المتصورة المنجلية بشدة كلا من البروغوانيل والبيهيتامين ومركبات ٤ — أمينوكينولين ، فلا يتوفر للاستعمال في الوقت الحالي وبشكل مفيد تماماً أي دواء أو توليفة دوائية . ومع ذلك فإن بعض المركبات الجديدة تبشر بالفعالية والأمان بدرجة كبيرة . وفي الوقت الحاضر لا بد من العناية بكل حالة فردية وذلك حسب البلد أو المنطقة المعنية واحتمال إصابة الشخص أو الأشخاص بالعدوى .

وبالنسبة للأفراد غير المنيعين كالسائحين الزائرين لقضاء مدة محددة من الوقت في منطقة توجد بها ذراري المتصورة المنجلية المقاومة لمركبات ٤ — أمينوكينولين يتم اختيار دواء من القائمة الموضحة في الجدول ٩ . ويفضل إعلام المسافر باحتمال إصابته بالجداء رغمًا عن العلاج حتى يلتزم المشورة الطبية إذا حدث ذلك .

أما في حالة قضاء وقت أطول في منطقة بها مقاومة أو إذا كانت الإصابة بالمراري المتصورة المنجلية المقاومة لهذا المركبات متوقعة الحدوث فيمكن استعمال توليفة معينة من الأدوية . وقد سبق استعمال التوليفة التجريبية (ماليريوم) التي تتكون من البيهيتامين (١٢٥ مغ) والدايسون (١٠٠ مغ) وتؤخذ مرة أسبوعياً ، استعمالاً واسع النطاق وأدت إلى نتائج

جيدة . وهناك توليفة أخرى تتكون من ٢٠٠ مغ من البروغوانيل و ٢٥ مغ من الدابسون وهي تؤخذ يوميا . وقد ثبت أن لهذه التوليفة فعالية كبيرة في القوات المسلحة بجنوب شرق آسيا ، ولكن لوحظت آثار ضارة على الدم (ندرة الهجيبات) في بعض الأفراد الذين تعاطوا الدواءين لمدة تزيد على السنة (بلاك ١٩٧٣) . وقد حدثت نفس هذه الآثار في أشخاص أخذوا جرعة أسبوعية من الكلوروكين والبيماكين والدابسون . وكانت نسبة حدوث ندرة الهجيبات تتراوح بين ٠.١ و ٠.٥ في الألف في السنة بين المتعاطين للبروغوانيل والدابسون ، وهكذا فإن فرص معاناة فرد واحد من هذه الحالة ضعيفة . ومع ذلك فإن لندرة الهجيبات عواقب خطيرة ، ولذا يجب استعمال هذه التوليفة مع مراعاة عدم تجاوز الجرعة المعتادة .

وهناك أيضا شواهد متزايدة على قيمة توليفة تجاهة أخرى كنواء مانع ، وتحتوي هذه التوليفة على السلغادكسون (٥٠٠ مغ) والبيريثامين (٢٥ مغ) ، وتعطى للبالغ بجمعة قدرها قرص واحد أسبوعيا . ونظرا لقلة المعلومات المتوافرة عن الاستعمال المديد لهذه التوليفة يفضل استعمالها فقط لمدة محدودة (٤ - ٦ أشهر) حتى تتوافر عنها معلومات أخرى (المجلد ١٠) .

وينبغي ذكر بعض النقاط العملية المتعلقة بالحماية الفردية للمسافرين أو زوار المناطق الموبوءة بالجذام .

هناك مجموعات متنوعة من الناس يسافرون إلى بلدان تنتشر فيها الجذام ويعتقون فيها لمدد زمنية متفاوتة . ومن هذه المجموعات السياح (أفراداً أو جماعات منظمة) والمهنيون والفنيون ورجال الأعمال وأعضاء هيئات التدريس بالجامعات والطلاب وتلاميذ المدارس المسافرين في العطلات ، والرساليات ، وأفراد القوات المسلحة ، والتجار وغيرهم ، وبصحب بعض هؤلاء عائلاتهم . وفي حالات معينة أيضا يطلب كبار العاملين المحليين الحماية . ويحتاج الجميع إلى معلومات عن الوقاية الكيميائية للأفراد من الجذام ، وبعض الاحتياجات الأخرى لحماية أنفسهم منها . ويجب إعلامهم بذلك بعناية شديدة حتى يتسنى لهم فهم التدابير تماما ، ولا بد من توضيح آثار الاخفاق في اتخاذ الاحتياطات اللازمة حتى يمكن إثارة الاهتمام اللازم . وينبغي إثارة موضوع التدابير اللازمة لحماية الأفراد من الجذام عندما يتلقى المسافرون تطعيماتهم . كما أن المعلومات عن المناطق التي يوجد فيها خطر الإصابة بالجذام ذات أهمية في هذا الخصوص (٣) .

(٣) توجد أحدث المعلومات مع خريطة في السجل اليائفي الأسبوعي رقم ٢٢ ، ١٩٧٩ (أنظر الخريطة في الشكل ١) .

المجلد ١٠ - توليفات المركبات المضادة للجذام التي تستعمل للمعالجة أو للحماية الفردية والجماعية

الاسم غير المسجل الملكية	التركيب	بعض الأسماء التجارية	جوزعات الوقيية (للبالغين)	جوزعات المعالجة (للبالغين)	الاصطلاحات
بميتينامين + سلفات الكالوريزونين	٢٥ مغ + ١٥٠ مغ (قاعدة)	داراكور	قرص أو قرصان مرة واحدة أسبوعياً. ٦	لا يُستعمل بشكل عام	يستعمل أساساً في العلاج بجرعة واحدة (علاج فني) في حالات الانتشاء في الأمية بالمرض قبل التأكد من الشخص
أمبوداكين + برماكين	١٥٠ مغ (قاعدة) + ١٥ مغ (قاعدة)	كاموم	سبوت : ٢/١ قرص قرصان مرة واحدة في الأسبوع لمدة عادية	قرصان في اليوم الأول ثم قرص في اليوم التالي ، ثم قرصان مرة واحدة في الأسبوع لمدة ٤ - ٦ أسابيع	يستعمل للحماية الفردية ولا يستعمل للأطفال أو النساء الحوامل . يمكن استعماله بجرعة في مناطق مقبولة المقصورة المنجنية
بميتينامين + فابسون	١٢٠ مغ + ١٠٠ مغ	ملاريم	قرصان قبل الصبح ثم قرص مرة واحدة في الأسبوع	لا يُستعمل عادة	يستعمل للحماية الفردية ولا يستعمل للأطفال أو النساء الحوامل . يمكن استعماله بجرعة في مناطق مقبولة المقصورة المنجنية
كلوروزونين + كلوروزونيل	١٥٠ مغ + ٢٠ مغ	لاكين	قرص واحد أسبوعياً	لا يُستعمل عادة	يستعمل للحماية الفردية ولا يستعمل للأطفال أو النساء الحوامل . يمكن استعماله بجرعة في مناطق مقبولة المقصورة المنجنية
بميتينامين + سلفادكسين	٢٥ مغ + ٥٠٠ مغ	فانيسلار فالسبلار	قرص واحد أسبوعياً أو قرصان كل أسبوعين ^(١)	٢ - ٣ أقراص كجرعة واحدة	يستعمل للحماية الفردية ولا يستعمل للأطفال أو النساء الحوامل . يمكن استعماله بجرعة في مناطق مقبولة المقصورة المنجنية
بميتينامين + سلفالين	٢٥ مغ + ٥٠٠ مغ	ميلاكفين	كسايته	كسايته	يستعمل للحماية الفردية ولا يستعمل للأطفال أو النساء الحوامل . يمكن استعماله بجرعة في مناطق مقبولة المقصورة المنجنية

(١) لمدة عسدة (٢-٦ أشهر) في المناطق التي تمت فيها المراقبة لأشياء أخرى .

(٢) كل أسبوعاً بجرعة ٢٥ مغ في بميتينامين و ٥٠٠ مغ من السلفادكسين .

وتختلف النصيحة بشأن أفضل الأدوية الوقائية تبعا لشدة انتقال المرض ، ودرجة التعرض للإصابة به وكذلك نوع الجذء المنتشرة في المنطقة المعنية . ومن الصعب إن لم يكن من المستحيل ، وضع قاعدة واحدة تصلح لكل الأحوال .

وينبغي وصف داوء مناسب حتى يتسنى للمسافر أن يحصل على كميات كافية لتغطية مدة زيارته وما لا يقل عن شهر بعد مغادرته للمناطق الموبوءة . ولا بد من توافر نوع من الإشراف للتأكد من أخذ الأقراص . فبالنسبة للفرد يأخذ هذا الإشراف شكل تدوين وقت أخذ الأقراص بالفعل . ويجب أن يشرف الآباء على أبنائهم ، ومنظمو الرحلات على السائحين في هذا الخصوص وربما كان الإشراف أكثر صرامة في القوات المسلحة .

ويكون تحمّل الأدوية وخاصة الكلوروكين أفضل ما يمكن إذا أخذت بعد تناول الطعام للتقليل من حدوث الغثيان أحيانا . ويفضل البدء في تعاطي الدواء قبل بدء الرحلة بعدة أيام حتى يتعود المسافر على روتين معين ، وبذلك يمكن أيضا اكتشاف وجود تحساس ذاتي *idiosyncrasy* لأي دواء ، وعندئذ تكون الفرصة سانحة لتغيير المركب الفعال . وأما كان الدواء ونظام تعاطيه المختار فلا بد من اتباعه بانتظام حتى يكون فعالا تماما . فالإغفال مرة واحدة ، خاصة بالنسبة لجرعة أسبوعية ، يعوق التأثير الوقائي . وعلى ذلك بفضل التعاطي اليومي المنتظم لدواء مثل البروغوانيل .

وبالإضافة إلى تعاطي دواء للوقاية الكيميائية توجد تدابير كثيرة للتقليل من احتمال الإصابة بالمرض . فارتداء الملابس ذات الأكمام الطويلة والبنطلونات بعد الغسق يقلل من فرص لدغ بعوضة الأنفيل . ويؤدي دهان الأماكن المكشوفة من الجلد بمواد طاردة للبعوض في الليل إلى نفس النتيجة . وتشمل التدابير الأخرى النوم تحت كَلّة (ناموسية) ، ورش الغرفة بالبيثريوم المهلّك للبعوض ، وحماية أماكن الإقامة باستخدام ستائر السلّك الواقية من البعوض ، وتجنب الذهاب إلى القرى في الليل ، وإقامة معسكرات غير المنيعين على بعد ١ — ٢ كيلومتر من القرى أو المناطق السكنية المحلية الأخرى .

كما يجب تحذير المسافر من احتمال ظهور برداء المتصورة النشيطة إذا توقف عن أخذ الدواء بعد شهر من عودته . وعليه أن يخبر طبيبه المعالج باحتمال تعرضه للمرض إذا مرض بعد عودته .

وليس عمليا ، وغالبا ليس ضروريا ، اعطاء علاج جذري وروتيني لكل المسافرين العائدين من مناطق تنتشر فيها الجذء . ويعطى هذا العلاج لفئات معينة من الناس مثل عمال

الحقول ، وحات البشرات والأنثروبولوجيا ، وأعضاء الإرساليات ، والعسكريين ممن يحتمل أن يكونوا قد أصيبوا بالمرض بسبب طبيعة عملهم . أما بالنسبة لغيرهم فيعتبر أخذ هذا العلاج مسألة تقديرية حسب ظروف كل فرد . وفي بعض الأحيان يطلب إلى المسافر العائد من منطقة موبوءة أخذ مقرر علاجي ضمن برنامج لأنشطة مرحلة الصيانة في بلد استوصلت فيه الجذاء .

وأخيرا من المهم تحذير النساء الحوامل من أن أي نوبة بردائية تمثل تهديدا للحمل والتأكد على أن بعض الأدوية مثل الكلوروكين والبروغوانيل ليس لها أي آثار ضارة على الجنين . ولكن لا يتصح بتعاطي توليفات من البيهيتامين مع السلفوناميدات أثناء الأشهر الثلاثة الأولى للحمل .

إعطاء الأدوية في برامج مكافحة الجذاء

الوقاية الدوائية الجماعية

يمكن بشكل مؤقت تحقيق الوقاية العامة للجماعات المترددة على المناطق الجذائية والسكان المقيمين بصفة دائمة في تلك المناطق ، وذلك باتخاذ تدابير وقائية كيميائية جماعية .

وقد استخدمت هذه الطريقة بنجاح في الوحدات العسكرية ووحدات العمل المنظم أو التجمعات المشابهة . ويستتبع الإفراغ السريع لكل الأدوية المتاحة ضرورة تعاطي هذه الأدوية بتكرار وانتظام . ويتطلب ذلك تنظيما وتوزيعا فعالا ، كما يتطلب الإقناع قبل كل شيء .

وفي بعض البرامج تستعمل الأدوية لوقاية فئات معينة من الناس . ولكن بعض البلدان توزع الأدوية بشكل أعم في محاولة لوقاية كل السكان . وربما يكون ذلك ضروريا كخطوة أولى فورية في حالة وجود وباء بردائي ، على أن يعقبه اتخاذ تدابير للمكافحة أكثر استمرارا . ومن الواضح أن الوقاية الدوائية الجماعية تختلف من حيث الدرجة فقط عن التعاطي الجموعي للأدوية الذي سنتناوله فيما بعد .

وفي البلدان التي لا يمكن فيها لأي سبب من الأسباب مباشرة برنامج لاستئصال الجذاء ، يمكن أن تقوم الخدمات الصحية بتوزيع الدواء ضمن الخدمات التي تقدم في المناطق الريفية . ويهدف ذلك إلى الوقاية من آثار الجذاء أو تقليلها باستعمال الأدوية المبيدة للمتقسيمات

schizontocide . وبالرغم من أن هذا الإجراء وحده لا يعوق انتقال العدوى إلا أن له فائدة مؤكدة ، لأنه لا يقي الأفراد فقط بل يمكن أيضا أن يؤدي بالتدريج إلى تناقص مستودع العدوى بالتقليل من انتقال المرض بواسطة البعوض .

وعند تنفيذ مثل هذا البرنامج لابد من توجيه عناية خاصة لعند من العوامل هي :

(١) قيمة هذه الطريقة بوصفها من إجراءات الصحة العمومية .

(٢) تحديد ما إذا كان من الضروري العمل على أن يشمل البرنامج كل السكان أو فئات معينة منهم فقط .

(٣) احتمال حدوث آثار جانبية طويلة الأجل وغير مستحبة ، وأثر ذلك على المجتمع .

(٤) اختيار الدواء المناسب والجرعة المناسبة .

(٥) طريقة توزيع الدواء ، والتوقيت والانتظام والمعدل والإشراف فيما يتعلق بإدارتها وآثارها .

بالنسبة للعامل الأول ليس هناك شك في أن التوزيع الجماعي للدواء له فائدة مباشرة للسكان المحليين الذين يعيشون في منطقة موبوءة . وقد تبين في أفريقيا أن التوزيع المنتظم للدواء أدى إلى الإقلال من المراضة في مجموعها بصرف النظر عن أسبابها ، كما أدى إلى انخفاض نسبة التفجيب عن المدارس . ويمكن أن يعقب ذلك حدوث زيادة متواضعة ولكنها أكيدة في الوزن ، وزيادة في هيموغلوبين الدم .

وفيما يتعلق بالبند الثاني ، يجب تكييف التوزيع الجماعي للدواء مع الظروف الوهابية للمنطقة . ففي المناطق ذات التوطن المتعدل والانتقال الموسمي للمرض تستفيد كل المجموعات السكانية من توزيع الدواء (الذي يجب أن يتفق مع بداية مدة الانتقال) ، بينما تفضل الرقابة الطويلة الأجل للفئات العمرية الأصغر والأكثر تعرضا للمرض في المناطق شديدة التوطن . ومن المستحيل إعطاء أي دواء لجميع السكان أو حتى لفئة معينة منهم بانتظام مطلق . ومع ذلك فإن التغطية مهما كانت غير كاملة لها تأثير عظيم على مدى الإصابة بالمرض ، وذلك يعتمد على درجة انتقال المرض .

وبالنسبة للعامل الثالث يجب مراعاة الآثار الضارة المحتملة على مدى طويل لتوزيع مضاد الجذام بانتظام من زاويتين هما : الأثر السمي للدواء ، وإمكانية تعارضه مع التحمل المكتسب للعدوى في المناطق شديدة التوطن . ففيما يتعلق بالنقطة الأولى يبدو أنه باستثناء المبياترين وبعض مركبات ٨ — أمينوكينولين تعد الآثار الضارة لمعظم الأدوية المعروفة قليلة

جدا وخاصة إذا تم تقديرها في ضوء الفوائد الناجمة عن أخذ الدواء . ولا توجد معلومات محددة بشأن النقطة الثانية وذلك على الأرجح لأن توزيع الدواء في التجارب الميدانية بانتظام مطلق لم يتحقق أبدا ، كما أن عودة المرض ، وإن كانت قصيرة الأجل كافية للإبقاء على درجة ما من المناعة .

وأما بالنسبة للعامل الرابع الذي يتعلق باختيار دواء مناسب للوقاية الجماعية ، فإن المبادئ العامة الموجزة في هذا الكتاب تمثل أساسا صحيحا لهذا الاختيار . فإذا أعطي مبيد جيد للمقسّمات Schizonticide بالجرعات الكافية فإنه يؤثر على جميع الأنواع الأربعة للمتصورات البشرية في طورها اللاجنسي في الكريات الحمر ، كما أن له تأثيرا طفيفا من حيث استنزاف مستودع العرسيات gametocytes ، ولهذا الغرض لا يفضل على مركبات ٤ — أمينوكينولين أي دواء آخر . كما أن الاختيار بين الأمودياكين والكلوروكين غير ذي أهمية . وللبروغوانيل والبيثيتامين تأثير واقى سببي ، كما أن لهما مفعولا مباشرا مبيداً للأبواغ sporontocidal في مستودع العرسيات . ولا يمكن تبير الاستعمال الواسع النطاق لهذه الدوائين في حالة الانتقال الشديد والمستمر للمرض ، وذلك بسبب احتمال ظهور ذرار مقاومة في مجموعة من السكان الذين سبق أن أصيبوا بالفعل . وإذا أعطيت هذه الأدوية فلا بد من من تقدير تأثيرها بصفة دورية ، علما بأن استعمالها في توليفة مع أحد مركبات ٤ — أمينوكينولين يثير اعتراضات أقل . وفي المناطق التي توجد بها ذرار مقاومة من المتصورة المنجلية تقل الوقاية التي ينتظر الحصول عليها من مركبات ٤ — أمينوكينولين عنها في أي مكان آخر . وفضلا عن ذلك يتوقع أن يؤدي استعمال هذه الأدوية إلى ممارسة ضغط انتقائي لصالح الملزاري المقاومة . ويمكن التفكير في استعمال توليفة بديلة في مناطق محدودة ، ولكن استعمال التوليفة التي تحتوي على السلفوناميدات والسلفونات على نطاق واسع ينطوي على احتمال حدوث مقاومة للسلفوناميد لدى بعض الجراثيم الممرضة الهامة مثل المكورات السحائية .

وفما يتعلق بالعامل الخامس فإن معدل التعاطي لا يرتبط فحسب بجمعة الدواء ولكن أيضا بسهولة توزيعه . وبوجه عام يعتبر تعاطي الدواء مرة واحدة أسبوعيا هو النهج الأنسب ، إلا أن التوزيع نصف الشهري يكون كافيا . ويعتمد معدل تعاطي الدواء على ظروف عملية كثيرة ، وكذلك على درجة انتقال المرض ، ولكن التقيد الصارم بدرجة معقولة بتعاطي الدواء أسبوعيا أو كل نصف شهر ليس بالأمر الصعب . وهذا النظام هو الأنسب للمدارس بالتأكيد ، وهو يقلل كذلك من أثر الإهمال مرة أو مرتين في التوزيع الأسبوعي للدواء . ومن

الواضح أنَّ احتمال تكرار العدوى في المناطق ذات التوطن الشديد يزداد عندما ينتشر العلاج على نطاق أوسع . ولا يمكن تجنب التوقف عن توزيع الدواء في المدارس بسبب العطلات .

وليس ثمة شك في ضرورة توجيه الأولوية القصوى في الحماية الدوائية الجماعية إلى فئتين من السكان هما النساء الحوامل والمرضعات ، والرضع وصغار الأطفال . وتوزع الأدوية على هاتين الفئتين من خلال الخدمات الصحية العادية والمدارس ليس بالأمر الصعب . ولكن لا يشمل التوزيع دائما نسبة كبيرة من النساء والأطفال ، نظرا لأن التغطية الدوائية الكاملة مستحيلة في المناطق الريفية . وفي المناطق الموبوءة بشدة بعد إعطاء الدواء مرة أسبوعيا أو كل أسبوعين لصغار الأطفال من المترددين على عيادات الأطفال ذا قيمة خاصة نظرا لأن إصابة الأطفال دون الخامسة من العمر بالجداء يمكن أن يكون خطيرا ، وكثيرا ما يؤدي إلى الوفاة .

ويجب أن تقع مسؤولية الوقاية الدوائية من الجداء على عاتق الخدمات الصحية الوطنية وأن تتحمل الحكومة نفقات ذلك بصفة أساسية ، ولو أن وكالات المساعدة الثنائية أو متعددة الأطراف يمكن أن تقدم مساعدة جوهرية في التنظيم والإنفاق اللازمين .

ويبين الجدول ١١ جرعات الأدوية الرئيسية التي يمكن أن تعطى للوقاية الدوائية الجماعية في مجموعة صغيرة نسبيا لديها مناعة بسيطة ، أو في تجمعات سكانية منيعة تعيش في منطقة تتوطن فيها الجداء .

وهذه الأدوية التي تؤخذ للوقاية العامة ليس لأي منها آثار جانبية خطيرة إذا ما أخذت بالجرعة السليمة . ونطاق قبول البروغوانيل والبيوفيتامين في هذا الصدد أوسع منه بالنسبة لمركبات ٤ — أمينوكينولون.

الجدول ١١ — جرعات الأدوية التي تؤخذ للوقاية الجماعية

الدواء	مجموعات ذات مناعة محدودة (جرعة البالغين)	تجمعات سكانية لديها مناعة جزئية في مناطق توطن الجداء (جرعة البالغين)
البروغوانيل	١٠٠ — ٢٠٠ مغ يوميا	٣٠٠ مغ مرة أسبوعيا ^(١)
البيوفيتامين	٢٥ — ٥٠ مغ مرة أسبوعيا	٢٥ مغ مرة أسبوعيا ^(١)
الكلوروكين	٣٠٠ — ٦٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا	١٥٠ — ٣٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا
الأرديكين	٤٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا	٢٠٠ — ٤٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا

(١) لابد من الرصد المنتظم لاستجابة طفيليات الجداء لهذه الأدوية واستبدالها بغيرها إذا تبين وجود

أوبئة البداء

ينبغي توجيه عناية خاصة إلى أوبئة البداء . ولا تكفي الجرعات آتفة الذكر لمكافحة البداء الوبائية في المجتمعات الريفية . وينصح باستخدام الجرعات التالية من مبيدات المتقسمات schizontocides ذات الفاعلية التامة.

جرعة واحدة فورية للبالغين	جرعة متابعة للبالغين
الكلوروكين ٦٠٠ مغ من القاعدة	٣٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا
الأمودياكين ٦٠٠ مغ من القاعدة	٤٠٠ مغ من القاعدة مرة أسبوعيا

وتقع مسؤولية خاصة على عاتق موزعي الأدوية ، فلا بد لهم من التأكد من أن الدواء قد ابتلع حقا ولم يُتفقا ، وأن كل السكان يأخذونه . ويجب أن يستمر توزيع الدواء لمدة شهر بعد انتهاء الوباء بصورة مؤكدة . كما يجب أن يؤخذ في الاعتبار احتمال انتكاس بداء المتصورة النشطة P. vivax ومعاودة بداء الربع بعد عدة أسابيع أو شهور من وقف تعاطي الدواء .

وقد استعملت توليفات دوائية متنوعة (كلوروكين مع بيريميتامين ، وكلوروكين مع كلوربروغوايل ، وأمودياكين مع بيريميتامين ، وبيميتامين مع دابسون) لوقاية مجموعات صغيرة نسبيا . وتراوحت النتائج بين النجاح والفشل . ويرتبط هذا بوجه عام بنظام وكال طريقة تعاطي الدواء ، كما أنه يعكس درجة قبول الأدوية والذوائف لدى السكان .

وحسب الآن لم تجد الأدوية مديدة المفعول مكانا محددًا لها في برامج مكافحة البداء ولكن يمكن استعمالها بفعالية في ظروف خاصة .

استعمال الأدوية في برامج مكافحة البداء واستئصالها

قبل المضي في وصف طرق استعمال الأدوية المضادة للبداء في برامج الاستئصال لابد من التأكيد على ضرورة اعتبار دراسة استجابة ذراري الطفيليات المحلية للأدوية المقترحة جزءا من المرحلة التحضيرية ، كما يجب رصد مدى الاستجابة باستمرار . وهذه الطريقة يمكن الكشف سبكرا عن وجود أو ظهور ذرار مقاومة للدواء واستعمال أدوية بديلة مناسبة (٤) .

والأنواع الرئيسية الثلاثة للعلاج بالأدوية في برامج استئصال البداء هي : العلاج الظني والتوزيع الجماعي للأدوية ، والعلاج الجلجري .

(٤) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٥٢٩ ، ١٩٧٣ المعالجة الكيميائية للبداء ومقاومة الأدوية المضادة لها : تقرير مجموعة علمية تابعة لمنظمة الصحة العالمية .

العلاج الظني

يمطى هذا العلاج لشخص يظن أنه أصيب بالجذاء أو يشبهه في إصابته بها . ويتكون هذا العلاج من جرعة واحدة من أحد مركبات ٤ — أمينوكينولين ، بالإضافة إلى مبيد للعريسات gametocytocide أو مبيد للأبواغ sporontocide . ويهدف العلاج الظني إلى تخفيف حدة الأعراض ومنع انتقال المرض حتى يتأكد التشخيص ويبدأ العلاج الجذري .

ويتمثل العلاج الظني عمليا في تعاطي ٤٥٠ — ٦٠٠ مغ من قاعدة الكلوروكين أو الأمودياكين بالإضافة إلى ٣٠ — ٤٥ مغ من البريماكين أو ٢٥ — ٥٠ مغ من البيهيتامين (جـ) . وفي نفس الوقت يفحص فلم من الدم ، فإذا كانت النتيجة ايجابية أعطي علاج جذري . ويجب تخفيض الجرعات للأطفال بالتناسب .

وينبغي إعطاء مبيد بديل للمتقسمات في المناطق التي تنتشر فيها على نطاق واسع جذري المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين . ويمكن أن يكون هذا البديل هو ٥٠ مغ من البيهيتامين مع غرام واحد من السلفادكسين أو غرامين من السلفالين . وفي العلاج الظني يمكن إضافة البريماكين (٣٠ — ٤٥ مغ مرة أسبوعيا) أثناء فترة الانتقال حيث ان البيهيتامين لا يؤثر على العريسات في حالة انتشار المقاومة للبيهيتامين .

ويختلف العلاج باستعمال جرعة واحدة في العيادات أو في أقسام المرضى الخارجيين عن العلاج الظني ، في عدم احتوائه على مبيد للعريسات أو مبيد للأبواغ sporontocide . ويستخدم هذا العلاج في المناطق التي تتوطن فيها الجذاء بدرجة مرتفعة ولا يوجد برنامج لاستئصالها وفي مثل هذه المناطق يجب استعمال مبيد المتقسمات المناسب ، الذي يدخل في تركيب الأدوية المستعملة في العلاج الظني ، للعلاج ذي الجرعة الواحدة .

التوزيع الجموعي للأدوية

التوزيع الجموعي للأدوية هو توزيع دواء معين على كل فرد في مجموعة معينة . ويمكن أن يعني ذلك جميع السكان في منطقة موبوءة ، أو جماعات خاصة مثل الأطفال والنساء الحوامل ، أو أعضاء فريق عمل بين جميع السكان .

وفي برامج استئصال الجذاء يمكن استخدام التوزيع الجموعي للأدوية ، في مستوى محلي في الحالات الآتية : (١) حينما تستمر بؤر صغيرة في البقاء بعد إعاقة الانتقال في مكان آخر ، (٢) عند حدوث فاشية بؤرية في مرحلتها التوطيد أو الصيانة ، وذلك بالإضافة إلى رش مبيدات الحشرات واتخاذ تدابير أخرى ، (٣) في الحالات التي تنشط فيها حركة السكان

ويتجمع فيها الناس من مختلف أنحاء البلاد ويمكن استخدام التوزيع الجموعي للأدوية أيضا كإجراء إضافي في طور الهجوم عندما لا يعوق رش المبيدات الحشرية العالية residual انتقال المرض تماما ، ولكنه لا يصلح كبديل للرش على نحو صحيح .

ويواجه استخدام التوزيع الجموعي للأدوية صعوبات عديدة ، ولذا يجب توخي الحذر الشديد عند النظر في تطبيقه . ومن المشاكل التنفيذية الصعوبات التي تواجه العاملين عند توزيع الأدوية ، وتحديد الأفراد الذين يقومون بإمساك السجلات ، ومواقف السكان ومعتقداتهم ، ونظام التوزيع المُكَلِّف والدقيق التنظيم الذي يتطلبه القيام بفعالية بهذا العمل . وتنشأ المشاكل الفنية عن معدل تعاطي الدواء اللازم بالنسبة للأدوية المتوافرة في الوقت الحاضر ، والصعوبة في تحقيق التغطية الكاملة المطلوبة إذا أُهْدِ هذه الطريقة أن تكون فعالة ، واحتمال حدوث آثار جانبية ، يمكن أن تكون حقيقية أو غير حقيقية ، وظهور ذرار من الطفيليات مقاومة للدواء^(٥) .

ويمكن القيام بالتوزيع الجموعي للأدوية إما بالتوزيع المباشر للأقراص تحت الإشراف ، أو بخطط الدواء بملح الطعام المستعمل في التحضير اليومي للغذاء . وغالبا ما تعرف هذه الطريقة الأخيرة للتوزيع غير المباشر للأدوية والتي أدخلت في البرازيل في الخمسينات بطريقة بينوتي^(٦) .

وقد ووجهت عدة صعوبات عند استخدام طريقة بينوتي ميدانيا . فقد يحصل مجتمع ما على حاجته من الملح من مجموعة متنوعة من المصادر ، وهكذا توجد مشاكل ضخمة في محاولة تحديد المصدر الذي جاء منه الملح حتى يمكن إضافة المركب المضاد للبداء . ومن الصعب ضمان التوزيع المتساوي للدواء الفعال في الملح قبل التعبئة ، كما أن الدواء يمكن في ظروف الرطوبة أن يتركز أو يتسرب إلى جزء من الوعاء . وبما أن الاستهلاك الفردي من الملح متفاوت فسوف تتفاوت بالتالي جرعة الدواء ، ويستهلك بعض الناس قدرا ضئيلا من الملح أو قد لا يستهلكونه ، وبالتالي لا يستعملون الدواء . ولأن الأطفال بشكل خاص يستهلكون القليل من الملح أو لا يستهلكونه بالمرّة فهم يمثلون الفئة الأكثر تعرضا للخطر في ظل هذه الطريقة . وهكذا حالت هذه الصعوبات دون تطبيق هذه الطريقة التي كانت تبدو لأول وهلة

(٥) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٣٧٥ ، ١٩٦٧ . المعالجة الكيميائية للبداء : تقرير مجموعة علمية تابعة لمنظمة الصحة العالمية .

(٦) انظر : دي . بولني (١٩٦٠) : إرشادات لاستعمال الملح المخلوط بالأدوية (طريقة بينوتي) في برامج استئصال البداء (وثيقة غير منشورة : WHO/MEM/1) .

بسيطة وفعالة . وبالتالي يحتمل ألا تكون طريقة توزيع الملح المخلوط بالدواء مفيدة إلا في بعض الظروف الخاصة جدا . وقد ثبت أن هذه الطريقة ناجحة جدا في جويانا وإيران وسورينام ، كما يمكن تطبيقها في أية مناطق أخرى يمكن فيها تحديد مصدر واحد للملح ويمكن مراقبته . وفي هذه الطريقة يتم خلط محلول مركز من أحد أملاح الكلوروكين أو الأمودياكين مع الملح قبل تعبئته . ويتم هذا باستخدام آلة (كخلاط خرسانة مثلا) ، ويستلزم ذلك نفقات رأسمالية محدودة . ومع ذلك تتطلب هذه العملية درجة ما من الإدارة مما لا يتيسر إلا للحكومات أو المؤسسات الصناعية الكبرى .

والأدوية المضادة للجذام التي تصلح للاستعمال مع الملح المداوى هي الكلوروكين والأمودياكين . وقد أدى استعمال البيوتينامين لهذا الغرض في التجارب الميدانية الأولى إلى الظهور السريع لمقاومة الأدوية بشكل مستمر . والكلوروكين هو أكثر الأدوية استعمالا في توزيع الملح المداوى إلا أن قاعدة الأمودياكين وهي الأكل مرارة من الكلوروكين قد استعملت بنجاح في سورينام .

وفيما يلي الاشتراطات العامة لهذه الطريقة :

(١) لابد أن يكفل الإمداد بملح الطعام استهلاك الملح المداوى فقط . وقد يتطلب ذلك لإجراء تشريعا وقفرا كبيرا من التثقيف الصحي العام .

(٢) يجب أن يؤخذ الملح بانتظام وبكميات معروفة حتى يمكن حساب تركيز الدواء بالنسبة لمخوسط الاستهلاك اليومي للسكان .

(٣) يجب أن يراعى في التركيز النهائي للدواء أن تكون الجرعة الأسبوعية من قاعدة الكلوروكين أو الأمودياكين هي ٣٠٠ - ٤٠٠ مغ .

(٤) يجب ألا يزيد تركيز الكلوروكين في الملح عن ٤ غ / كغ وإلا أصبح طعم الملح مرا .

(٥) يجب أن يتم الخلط والتعبئة بطريقة تمنع التركيز غير المنتظم للدواء وتسببه مع التخزين .

(٦) من الضروري متابعة النتائج بانتظام وذلك للكشف عن أي صعوبات فنية أو تنفيذية أو بشرية يمكن أن تمنع استهلاك الجرعة المقررة ، حيث إن تطبيق هذه الطريقة البارة أصعب مما يتوقع .

ولابد من رصد استجابة الطفيليات للأدوية باستمرار في كل برامج التوزيع الجموعي للأدوية ، لضمان الكشف المبكر عن مقاومة الدواء كما يجب أن تؤخذ في الاعتبار التفاعلات الضارة للأدوية والتي يمكن أن تحدث في الفئات العمرية المختلفة .

العلاج الجذري

سبق أن ناقش العلاج الجذري ليرقان المتصورة النشيطة بالتفصيل في الفصل السادس . وهناك عدد من العوامل التي تستدعي تعديل كمية البهاكين المعطاة عادة للشفاء الجذري منها . وبالإضافة إلى ذلك عادة ما يعطى في برامج استئصال اليرقان علاج جذري في الوقت المناسب في كل حالات المرض ، بما في ذلك الحالات التي تسببها المتصورة المنجلية لاحتمال وجود حمى كامن بالمتصورة النشيطة ، وكذلك طفيلمية *parasitaemia* واضحة بالمتصورة المنجلية ، كما أن البهاكين يقضي على أية عرسيات من المتصورة المنجلية تكون باقية على قيد الحياة .

وفي كثير من البرامج يستمر مقرر العلاج الجذري لمدة ٥ أيام فقط ، يؤخذ في كل يوم منها ١٥ مغ من البهاكين تحت الإشراف الطبي . كما يعطى ١٥ غ من الكلوروكين القاعدي في الأيام الثلاثة الأولى . والسبب في قصر مدة هذا المقرر يكمن في ضرورة الإشراف على العلاج ، وهذا يمكن عمليا لمدة ٥ أيام ، ولكنه يواجه صعوبة بالغة إذا أعطي العلاج لمدة ١٤ يوما . ولا ينجح دائما هذا العلاج القصير الأجل في استئصال يرقان المتصورة النشيطة . ويجب كشف النكسات بطرق المراقبة مثل الكشف عن الحالات الفاعلة والمنفعلة ، ومتابعة الحالات التي جرى علاجها .

وفي جنوب غرب المحيط الهادى يتطلب الشفاء الجذري من بعض ذراري المتصورة النشيطة كميات من البهاكين أكبر من المعتاد . وهم عادة استعمال جرعات يومية تبلغ ٢٢٥ مغ من البهاكين لمدة ١٤ يوما . ويحتمل حدوث نكسات حتى مع استخدام هذا المقرر . وتواجه هذا المقرر صعوبات تنفيذية إذا ما تقرر استخدامه كإجراء روتيني في برنامج استئصال اليرقان .

وقد استخدم العلاج الجذري الشامل في بعض المناطق . ولكن يجب أن تكون المنطقة محدودة جدا ، وعدد الأفراد الذين يشملهم العلاج صغيرا إذا ما أريد إتمام العملية بفعالية . ومن الواضح أن هذا النوع من العلاج يصبح مضيقا للوقت إذا كان انتقال المرض مستمرا . وعلى ذلك فعند استخدامه في حالة يرقان صغير متبقية يجب أن يصحبه رش مبيدات ثمانية

residual فعالة ، أو يتفقد في وقت من العام يتعلم فيه انتقال المرض . وبسبب طول مدة المقرر العلاجي فإن أي تحرك للناس يزيد من صعوبة الإشراف على هذا النوع من توزيع الأدوية .

الوقاية من الجذام التي تحدث عرضياً بنقل الدم

في الآونة الأخيرة اكتسب موضوع انتقال الجذام بصورة عارضة من خلال عمليات نقل الدم بعض الأهمية ، وجرى وصف وتحليل عدد كبير من هذه الحالات ، كما نوشت الطرق المختلفة لاختيار المتبرعين بالدم في المناطق غير الموبوءة بالجذام وإمكانية استخدام اختبارات المناعة في ظروف معينة . وقد أدت الزيادة المذهلة في السفر بين البلدان في العقد الماضي إلى ترمض كثير من المتبرعين بالدم للمرض ، وبالتالي فأنهم يمكن أن ينقلوا الجذام بواسطة نقل الدم . وغالباً ما يستبعد المتبرعون على أساس ضرورة مرور مدة محددة بعد تعرضهم للجذام . وإذا أدى ذلك إلى استبعاد نسبة كبيرة من مجموع المتبرعين فمن الممكن التفكير في علاج جاذري للمشتبه فيهم ، على أن تصاحب ذلك اختبارات مصلية إن أمكن .

وفي المناطق الموبوءة يحتمل أن ينقل كل المتبرعين تقريباً الجذام عند نقل دمهم ، ولذلك يصبح الاستعمال الروتيني للأدوية المضادة للجذام ضرورياً للوقاية من الجذام المحدث عرضياً ويمكن استعمال الدم المأخوذ من متبرعين في حالات الطوارئ أو من رعييل من المتبرعين جيد التنظيم . وفي الحالة الأولى يكون علاج متلقي الدم هو السياسة الأفضل ، أما في الثانية فيمكن تحديد نظام للوقاية الكيميائية الروتينية لهذا الرعييل المنظم من المتبرعين .

وإذا كانت الوقاية الكيميائية الروتينية المنظمة لرعييل المتبرعين في منطقة موبوءة غير ممكنة يعطى الملقون علاجاً يقضي على أية طفيليات يحتمل وجودها في الدم المنقول . فإذا كانت الطفيليات حساسة بطبيعتها لمركبات ٤ — أمينوكينولين فإنه يمكن لمقرر معياري من الكلوروكين (١٠ غ في ثلاثة أيام للبالغين) أن يقضي على أي عدوي مكتسبة بهذه الطريقة . أما إذا كانت الطفيليات من ذرار مقاومة للأدوية فيعطى علاج بديل مناسب (انظر الصفحات ١٧٣ — ١٧٥). ويمكن أن يبدأ هذا المقرر في اليوم السابق لنقل الدم أو أثناء النقل . ولا توجد طفيليات خارج الكريات الحمر في هذه الظروف ، وبالتالي لا ينصح باستعمال اليمفاكين . ويمكن مواجهة الموقف بطريقة مزدوجة باستخدام الوقاية الكيميائية بالنسبة لرعييل المتبرعين ، والملاج الوقائي بالنسبة للمتلقين .

تكلفة الإعطاء الجموعي للأدوية

يمكن حساب تكلفة الأدوية وحدها بسهولة نسبية على الرغم من أن تكلفة المركب الواحد تختلف من بلد إلى بلد نظرا لاختلاف الموردين وتكاليف النقل والرسوم الجمركية . ولكن من الصعب تقدير التكلفة الكلية لمشروع للتوزيع الجموعي للأدوية لأنها لا بد أن تشمل تكاليف التنفيذ والتقييم . ففي مشروع في السنغال يهدف إلى حماية الرضيع والأطفال حتى سن ١٤ سنة كانت التكلفة التقريبية في عام ١٩٧٢ هي ٠.١٦ دولار أمريكي لكل طفل في السنة . ولا يشمل ذلك تكلفة توزيع الدواء التي قدرت بـ ٠.٤ دولار أمريكي . وفي ذلك المشروع كانت الأدوية توزع عن طريق الجمعيات التعاونية الزراعية .

ويختلف نوع ومعدل التوزيع الجموعي للأدوية اختلافا كبيرا من بلد إلى آخر بحيث لا يمكن الاستعانة بالتكلفة في بلد ما لتقدير التكلفة في بلد آخر . وتراوحت التكاليف المسجلة في أفريقيا في عام ١٩٧٣ بين ٠.٢٠ و ٠.٨٠ دولار أمريكي لكل شخص في السنة^(٧) .

وقد أظهر تقدير آخر للتكاليف أعد عام ١٩٧٣ في أفريقيا المدارة وبالنسبة لتعداد سكاني يبلغ مليون نسمة يعيش ٧٥ ٪ منهم في مناطق يهية ، أن التكلفة السنوية للوقاية الدوائية بالكلوروكين وفقا لنظام الوقاية الكيميائية مرة أسبوعيا للأطفال والنساء الحوامل ، وكذلك للعلاج ذي الجرعة الواحدة لنوبات اليرداء بين بقية السكان تبلغ نحو ١٨٥٠٠٠ دولار أمريكي ، أي ما يقرب من ١٨٥. دولار أمريكي لكل شخص في السنة^(٨) . ويشمل ذلك التكاليف المحملة لتوزيع الأدوية.

ولكن دلت أحدث التقديرات التي أعدت لجمعية الصحة العالمية الحادية والثلاثين (عام ١٩٧٨)^(٩) على أن العلاج ذا الجرعة الواحدة لحالات الحمى (ويفترض أن معظمها تسببه اليرداء) في أفريقيا المدارة باستعمال أقراص الكلوروكين المحتوية على ١٠٠ مغ من القاعدة بمتوسط جرعة يبلغ ١٠ مغ / كغ من وزن الجسم لوقاية مليون من السكان يتطلب

(٧) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٥٢٩ ، ١٩٧٣ . المعالجة الكيميائية لليرداء ومقاومة الأدوية للعامة لها : تقرير مجموعة علمية تابعة لمنظمة الصحة العالمية .

(٨) سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية ، رقم ٥٤٨ ، ١٩٧٤ . التقرير السادس عشر للجنة خبراء منظمة الصحة العالمية لليرداء .

(٩) استراتيجية مكافحة اليرداء ، تقرير المدير العام إلى جمعية الصحة العالمية الحادية والثلاثين (وثيقة غير منشورة لمنظمة الصحة العالمية ج ٣١ / ١٩) .

٤٥٠٠٠٠٠ قرص . وعلى أساس سعر ١٠ دولارات أمريكية لكل ألف قرص فإن التكلفة الكلية للدواء (باستثناء نفقات التوزيع) تصل إلى ٤٥٠٠٠ دولار أمريكي، أي أن متوسط تكلفة وقاية الشخص الواحد تبلغ ٠.٥ دولار أمريكي . ونظرا لأن تكاليف التوزيع وتقييم نتائج مثل هذا البرنامج تختلف اختلافا كبيرا من بلد لآخر ، ونظرا لاعتمادها على الأجور والمرتبات والنقل والنفقات الطارئة الأخرى ، فإن التقديرات المذكورة أعلاه تعد ذات قيمة بيانية فقط ، ولو أنها يمكن أن تساعد الإداريين الصحيين في التخطيط لبرامج مكافحة الجذء (الملاريا) .

وبخلاصة القول أنه يبدو أن الوقاية من الجذء باستعمال الدواء المناسب أو التوليفة الدوائية المناسبة ممكنة نظريا في معظم الأحوال . وحتى عندما يقل الخطأ البشري إلى أدنى حد مثلما يحدث في ظل النظام العسكري الصارم ، فإن حالات الجذء تستمر في الظهور بسبب عدم تحقيق الانتظام المطلق في تعاطي الدواء ، إذ يُغفل الأفراد أحيانا أخذ الجرعات الموصوفة وخاصة عندما يحتل الروتين المتبع . وبالتالي لا يمكن توقع أن يحقق السكان أو حتى قطاعات معينة منهم الانتظام المطلق ، ومن غير الممكن توفير الإشراف الكافي لضمان انتظامهم . ولهذا الأسباب مجتمعة لا يجب توقع الكثير من التوزيع الجموعي للأدوية . خاصة وأن نوبات الجذء يمكن أن تصيب حتى الأفراد الذين توصف لهم وقاية كيميائية فردية .

الملاحق

الملحق ١

شرح المصطلحات والتعريفات^(١)

يقدم هذا الشرح بعض المصطلحات الفنية التي استخدمت في نص هذا الكتاب بدون تعريف ، ويقتصر على المصطلحات ذات الصلة المباشرة بالمعالجة الكيميائية للبرداء . وقد صيغت التعريفات خصيصا لاستخدامها في هذا الكتاب ، وهي ليست بالضرورة صالحة لأي غرض آخر .

الآثار المؤذية للأدوية — Adverse effects of drugs
يشمل هذا المصطلح جميع الآثار غير المرغوب فيها التي تحدث في الإنسان نتيجة تناوله دواء ما . ويمكن تصنيف هذه الآثار تصنيفا عاما تبعاً لوزنهايم (١٩٥٨)^(٢) كما يلي : (أ) الآثار السامة وترجع إلى الإفراط في الجرعة إما عن طريق جرعة واحدة كبيرة من الدواء أو بالتراكم . (ب) الآثار الجانبية غير المرغوب فيها من الوجهة العلاجية ولكنها تمثل عواقب لا يمكن تجنبها وتنتج عن تناول دواء ما (مثل الغثيان والقيء بعد تعاطي الكلوروكين والمعدة فارغة ، أو انخفاض ضغط الدم عقب حقن الكينين في الوريد) ، (جـ) الآثار الفالسية ، وهي التي تنتج بطريق غير مباشر عن مفعول أحد الأدوية (مثل داء المبيضات الذي يمل بالمرضى الذين يأخذون علاجاً مطولاً بأحد أدوية التتراسيكلين) ، (د) عدم التحمل وهو حد أدنى

(١) هذا الشرح مبني جزئياً على مصطلحات الدواء (ألمانيا) واستعملنا : فهرس لغة صياغة ، جنيف ، منظمة الصحة العالمية ، ١٩٦٣ . وهناك تعريفات كثيرة تتعلق بالدوائيات السريرية clinical pharmacology مأخوذة عن د . ر . لورانس ، الدوائيات السريرية ، الطبعة الرابعة ، ١٩٧٣ .

Rosenheim, M.L. (1958) Introduction with a note on terminology. In : Rosenheim, M. (2) L. and Moulton, R., ed., Sensitivity reactions to drugs. A symposium organised by the Council for International Organisations of Medical Sciences, Oxford, Blackwell, PP, 1-5.

منخفض للاستجابة للمفعول الفيزيولوجي الطبيعي لدواء ما (مثل الدواء والصمم والزغلة التي تسببها جرعة عادية من الكيتين لبعض المرضى) ، (هـ) التحساس الذاتي وهو رد فعل نوعي غير عادي لدواء ما (مثل حل الكريات الحمر في بعض المرضى بعد تعاطي البريكاين) ، (و) الحساسية المرتفعة أو التفاعل الأرجي ويرجع إلى استجابة مناعية غير عادية بعد التحساس السابق بواسطة دواء ما (مثل الحساسية للبنسلين) .

ويطلق في مصطلحات علم الكيمياء على مجموعة من المواد لها صفات متشابهة أو تشترك في بعض الخصائص المميزة .

مضاهيء — Analogue

وهي مركبات تبطل مفعول الإنظيم المختزل لثنائي هيدروفولات (إنظيم يشترك في اختزال ثنائي هيدروفولات إلى رباعي هيدروفولات) وبالتالي يوقف التكوين المبكر للحموض النووية التي لها دور في نمو طفيليات الدواء . ويطلق هذا المصطلح على مركبات ثنائي أمينو البيريميدين وثنائي الفوانيد والمركبات ذات الصلة .

أدوية مضادة للفوليك (أو مضادات الفولات) — Antifolate drugs (or antifolates)

فترة المرض الحاد الظاهر وتتكون من نوبة حمى واحدة أو عدة نوبات مصحوبة غالباً بأعراض أخرى . وغالباً ما يطلق على نوبة الهجوم الأولى التي تلي فترة الحضانة « الهجوم الأولي » .

هجمة — Attack

ويطلق على معدل ودرجة امتصاص دواء ما من شكله الصيدلي ، وهم حسابهما من العلاقة البيانية بين التركيز في الدم والوقت أو بمعدل إفراغ الدواء في البول .

التوافر البيولوجي — Bioavailability

مجموعة من الأعراض يسودها تحلل حاد للكريات الحمر داخل الأوعية الدموية ، مع البيئة الميموغلوبينية ، وغالباً يتلوها فشل في عمل الكليتين . وتصحبها عادة حمى ، وترجع بشكل عام إلى برداء المتصورة المنجلية .

حمى البزل الأسود — Blackwater fever

- نسل - فقصة -** Brood
أشكال من طفيلي الملاريا خارج الكهات الحمر تنتمي إلى نفس الجيل من دور الحياة وتكون تقريباً في نفس الطور من النمو .
- حامل (الممرض) -** Carrier
شخص يحمل طفيليات البداء سواء كان ذلك مصحوباً بأعراض سريرية أو غير مصحوب بها .
- الوقاية الكيميائية -** Chemoprophylaxis
الوقاية أو الحماية من المرض عن طريق المعالجة الكيميائية .
- تجربة سريرية -** Clinical trial
تقييم مفعول أو مفعولات دواء ما عن طريق التجريب على الإنسان . وتقاس الاستجابة بثلاث طرق : (أ) في حالة الاستجابة المتدرجة تحدد العلاقة بين التأثير الذي تم قياسه والجرعة ، (ب) في حالة الاستجابة الكلية أو المنعدمة يقيم تأثير الدواء بوجود أو إنعدام رد فعل معين ، (جـ) في حالة الاستجابة المباشرة تزداد جرعة الدواء حتى يتم الحصول على التأثير المطلوب .
- نسيلة -** Clone
مجموعة من الكائنات الحية المتماثلة تنحدر من خلية واحدة عن طريق التكاثر اللاجنسي . والنسبة لطفيليات البداء يتم الحصول على هذه النسيلا من الأشكال الموجودة داخل الكهات الحمر باستخدام طريقة التخفيف والمزعة في الزجاج .
- المطابقة -** Compliance
الالتزام الصارم من جانب المريض بتعليمات الطبيب بشأن طريقة ونظام تعاطي الدواء وجرعته .
- متجانس -** Congener
في مصطلحات علم الكيمياء يطلق على فئة من المركبات ذات أصل واحد ، أي أنها تنتمي إلى نفس الزمرة الكيميائية ، وتشتق من نفس المركب الأصلي . فمثلاً مركبات ٤ - أمينوكينولين متجانسة مع بعضها البعض أو متجانسات بعضها لبعض .

- مزعة — Culture
مستعمرة من طفيليات البداء (الأشكال الموجودة داخل الكريات الحمر عادة) بعد أن تم تكاثرها والإبقاء عليها في الزجاج . وتستخدم هذه المزرعة لأغراض تجميلية متنوعة مثل تقدير حساسية الطفيل المستقرة لأدوية معينة .
- شفاء سريري —
Cure, clinical
التخلص من أعراض البداء مع عدم التخلص نهائيا من العدوى .
- شفاء جيلري —
cure, radical
تخلص الجسم نهائيا من طفيليات البداء بحيث لا تحدث نكسات للمرض .
- شفاء كيمي —
Cure, suppressive
تخلص الجسم نهائيا من طفيليات البداء بواسطة علاج كيمي مستمر .
- تقدير الجرعات —
Dosage
كمية الدواء التي تُعطى لمعالجة حالة معينة وتتدرج عادة تبعا لسن ووزن آخذ الدواء . ويقصد بمعدل الجرعات كمية الدواء والمدة الفاصلة بين الجرعات المناسبة .
- الجرع — Dose
كمية موصوفة من الدواء تؤخذ مرة واحدة أو خلال مدة معينة . ويجب تحديد كميات مضادات البداء بوحدات النظام المتري أي بالمليغرامات (أو الكسور العشرية للغرام) أو وحدات حجمية مناسبة (كالمليلتر) . وتفضل وحدات النظام المتري على أية قياسات كانت شائعة الاستخدام في الماضي (مثل القمعة) .
- جرعة البالغين —
Dose, adult
كمية الدواء التي تُعطى لشخص بالغ متوسط الوزن .
- جرعة تحميل —
Dose, loading
وهي الجرعة الأولى من الدواء وتكون أكبر من الجرعة التي تليها ، وتعطى بغرض توفير تركيز فعال للدواء في الدم بسرعة . وتعرف كذلك بالجرعة الأولية .
- جرعة وحيدة —
Dose, single
كمية من الدواء توصف لأخذها مرة واحدة بغرض إحداث تأثير ما بدون مداواة أخرى .

- ١ - مادة أو مزيج من مواد يقصد من استعمالها منع مرض أو حالة بدنية غير طبيعية أو الأعراض الناتجة عنهما في الإنسان أو الحيوان ، أو تخفيف حدتهما أو علاجهما .
- ٢ - أي مادة أو منتج يستعمل أو يعتزم استعماله لتغيير أو استكشاف نظم فيزيولوجية أو حالات مرضية لصالح آخذ المادة أو المنتج^(١) .

دواء — Drug

دواء واقى سببي — انظر الوقاية السببية .

Drug, causal
prophylactic

- دواء أو مستحضر دوائي شحيح اللوان في الماء عندما يحقن في العضل أو تحت الجلد يكوّن مستودعا موضعيا تنطلق منه المادة الفعالة إلى الدورة الدموية بالتدرج ، ويعرف أيضا بـ « المستحضر المدخّر Depot preparation » .

Drug, repository

- إقتران دوائي — تعاطي دوائين أو أكثر في نفس الوقت إما في شكل مستحضرات منفصلة أو مركبة .

Drug association

- فشل دوائي — انعدام أو عدم كفاية مفعول الدواء عقب تعاطيه بالجرعة الفعالة العادية . ومن المهم التمييز بين الأسباب التي تؤدي إلى الفشل الدوائي مثل نقص امتصاص الدواء ، أو المحلل غير العادي لتحلله أو إفرازه ، وبين مقاومة الطفيلي للدواء .

Drug failure

- التركيبية الدوائية — شكل المنتج الصيدلي النهائي مثل الأقراص أو الاكسور أو الحقنة وتعني أيضا مكونات الصياغة المناسبة وتشمل مواصفات المواد الخام والعمليات المطلوبة لتحضيرها .

Drug formulation

- التأثر الدوائي — التغير في المفعول الدوائي أو خصائص دواء ما في حالة تعاطيه مع دواء آخر .

Drug interaction

(١) سلسلة التقارير الفنية للهيئة العامة للصحة العامة رقم ٣٤١ ، ١٩٦٦ ، الصفحة ٧

المرصد الدوائي — فيما يتعلق بمشكلة الآثار الضارة للأدوية يعني أي إجراء يقصد منه توفير معلومات منهجية عن العلاقة السببية المحتملة بين تعاطي مواد طبية أو مواد أخرى والآثار الطبيعية على السكان المعنيين . والنظامان الرئيسيان للمرصد الدوائي هما : (أ) التقارير الفردية من المهنيين المعنيين بالرعاية الطبية للسكان ، (ب) الرصد بواسطة مراكز مرجعية معينة أو الاستقصاءات المنظمة .

Drug monitoring

مستقبلات الأدوية — مصطلح مناسب لوصف مكونات الخلية التي تتفاعل معها الأدوية . ويعتقد أن لهذه المستقبلات حجما جزيئيا يمثل جزءا من التركيب الدهني البروتيني لغشاء الخلية . وكما هي الحال بالنسبة للإنظيمات تعتبر النوعية المحددة أو التخصص هي الخاصية المميزة لمستقبلات الأدوية .

Drug receptors

تحمل الدواء — حالة تتطلب زيادة في جرعة الدواء للحصول على تأثير أحدثته قبل ذلك جرعة صفى . ويتعلق هذا المصطلح بالمرض ، وهو ليس مرادفا لظهور مقاومة نوعية للدواء بواسطة الكائن الحي المسبب للمرض .

Drug tolerance

استعمال الأدوية — تسويق الدواء وتوزيعه ووصفه واستعماله في مجتمع ما مع الإشارة بصفة خاصة إلى المواقف الطبية والاجتماعية والاقتصادية الناتجة .

Drug utilization

العائل الممتد — ويعني البطء في تحلل أو إفراغ الدواء (أو مستقبله الفعال) والناتج عن تعاطي مادة أخرى في نفس الوقت .

Extender effect

حمى — **Fever** ارتفاع غير طبيعي في درجة حرارة الجسم يمكن تصنيفه كما يلي : (أ) مستمر ، أو (ب) متقطع (يتميز بانخفاض درجة الحرارة مع علم عودتها إلى مستواها العادي) أو (جـ) متقطع (يتخلله فترات من درجة الحرارة الطبيعية) .

Fever

صنع المركبات العضوية — تستخدم أربعة أنواع من الصيغ لوصف أي مركب عضوي : (أ) الصيغة الأولية وتبين النسبة التي توجد بها الذرات المكونة للجزيء ، (ب) الصيغة الجزيئية وتبين الأعداد الفعلية للذرات المكونة للجزيء ، (جـ) الصيغة التكوينية وتبين تجمع الذرات في الجزيء ، (د) الصيغة البينائية وتبين وضع كل ذرة ورابطة في الجزيء .

Formulae of organic compounds

العريسة — Gametocyte هي الخلية الأم للعرس . وفي طفيليات الجداء تنمو العرسيات الأنثوية (العرسيات الكبرى) والذكورية (العرسيات الصغرى) داخل الكريات الحمر . ويطلق الكتاب الروس على هذه الأشكال اسم « جامونت » .

Gametocyte —

مبيد العرسيات — الدواء الذي يقتل الأشكال الجنسية لطفيليات الجداء . ويشير هذا المصطلح عادة إلى المركبات ذات التأثير الانتقائي على عرسيات المتصورة المنجلية *P. falciparum* (أجلة) حيث أن هذه الخلايا لا تتأثر بشكل مباشر بالأدوية المبيدة للمقسطات *schizontocides* في الدم ، والتي تملك الأشكال اللاجنسية والجنسية للمتصورة النشيطة *P. vivax* والمتصورة الوهابية *P. malariae* والمتصورة البيضوية *P. ovale* .

Gametocyticide

عوز إنظيم نازعة هيدروجين — عوز وراثي أو وُلادي في إنظيم موجود في الكريات الحمر وله دور في استقلاب (أيض) الغلوكوز بواسطة كريات الدم الحمر . ولتنقص في هذا الإنظيم صلة بالصبغي من *chromosome* ويظهر بوضوح في الزهاجيت النصفية الذكورية ويختل في الزهاجيت الغبية الأنثوية . وهناك نوعان من عوز هذا الإنظيم ، النوع « أ » ويلاحظ أساسا في الزوج ، والنوع « ب » ويحدث فقط في البيض النازحين أصلا من منطقة البحر المتوسط . وتحت تأثير بعض الأدوية تتعرض الخلايا التي تعاني من عوز هذا الإنظيم إلى درجة من انحلال الكريات الحمر يؤدي إلى

٦ — فسفات الغلوكور
G6PD deficiency

الميموغلوبينية والبيبة الميموغلوبينية . والأدوية التي لها هذا التأثير هي الكينين ، والبيماكين ، والسلفونات ، وكثير من السلفوناميدات ، والكلورامفينيكول ، ومختلف مضادات الحمى ، والمسكنات . وتعتمد درجة انحلال الكريات الحمر على نوع الدواء وجرعته . والمرضى الذين يعانون من خلل في عمل الكبد والكليتين أكثر تعرضاً لانحلال الدم .

العمر النصفى — Half - life

يرمز له غالباً بـ $t_{1/2}$ أو t_p ، وهو الزمن اللازم لانخفاض تركيز الدواء أو تأثيره إلى النصف . ويمكن قياسه بثلاث طرق : (أ) العمر النصفى في الصورة (البلازما) ، (ب) العمر النصفى لتخلص الجسم من الدواء ، (جـ) العمر النصفى للتأثير البيولوجي أو تأثير الدواء على الجسم .

المناعة — Immunity

وتشمل كل العمليات الطبيعية التي تمنع حدوث العدوى أو تكررها أو حدوث عدوى فوق أخرى أو التي تساعد على القضاء على الطفيليات ، أو الحد من تكاثرها ، أو التي تقلل من الآثار السلبية للعدوى . وقد تكون المناعة طبيعية (متأصلة) وليست لها علاقة بأمراض سابقة كمناعة الإنسان طبيعياً لجذاء الطيور مثلاً ، أو مكتسبة ، منفعلة أو فاعلة . وتنشأ المناعة المكتسبة نتيجة لعدوى سابقة . انظر أيضاً نصف منيع semi - immune .

مدة الحضانة — Incubation period

(١) المدة الزمنية التي تنقضي بين العدوى الأولية للجذاء في الإنسان ، وبداية ظهور الأعراض السريرية . وإذا امتدت هذه المدة إلى عدة أمثاله طبيعياً فإنها تعرف بمدة الحضانة المطوّلة . ويحدث هذا في إصابات المتصورة الشبيطة *P. vivax* ، في الخريف عند اعتدال المناخ ، حتى أن أعراض المرض لا تظهر على الشخص المصاب حتى فصل الربيع التالي . (٢) المدة اللازمة لاحتلال الفوائد

البوغي في البهوضة حتى الطور المعدى (وتعرف بمدة الحضانة الخارجية) .

عدوى (مخج) — دخول الطفيلي أو استقراره أو بقاءه في الثوي host وبشكل عام تكاثر الطفيلي وحالة الثوي الناتجة عن ذلك .
Infection

معدى (مخجي) — قادر على نقل العدوى (المخج) ويطلق هذا المصطلح عادة على أطوار الطفيلي (مثل العرسة gametocyte والحيوان البوغي sporozoite) أو العامل المعدى .
Infectious

الاسماء الدولية غير المسجلة الملكية — الأسماء غير المسجلة الملكية للأدوية التي يجهزها منظمة الصحة العالمية وضممتها إلى القائمة الرسمية التي تنشرها .
International
nonproprietary
names (INN)

الطفيليات المعزولة — عينة من الطفيليات ، التي ليست بالضرورة متجانسة وراثيا ، والتي جمعت في الطبيعة من ثوي host وتم حفظها في المختبر بتمهدها خلال عدة أنهاء أو باستئناسها في الزجاج . ويستخدم هذا المصطلح حاليا بشكل متزايد بدلا من المصطلح الأكثر استعمالا والأقل دقة في نفس الوقت وهو « ذرية » . انظر أيضا « نسيلة » و « محط » و « عينة محفوظة » و « ذرية » .
Isolate

التزامر — Isomerism ظاهرة موجودة في المركبات الكيميائية التي لها نفس الصيغ الجزيئية ولكنها تختلف في البنية الجزيئية . وتعرف المواد التي تتشابه مع بعضها البعض بالزمراء isomers . ويعتمد التزامر الهندسي والضوئي على التوزيع البيولوجي أو الفراغي للروابط الأربعة لذرة الكربون في مشتقات نواة البنزين .

مدة الكمون — المرحلة التي لا يستدل خلالها على أية أعراض سريرية للمرض في الثوي الفقاري المصاب بالداء . ويستخدم المصطلح أحيانا في الحالات التي يكشف فيها الفحص
Latent period

المجهري عن عدم وجود طفيليات ، أو وجود عدد قليل منها . وعادة ما تسبق الهجمة الأولى للملاريا مدة كمون («الكمون أثناء مدة الحضانة») كما توجد مدة واحدة أو عدة مدد للكمون بين النكسات التالية للهجمة الأولى ، وفيها تختفي أشكال الطفيلي في الكريات الحمر من الدم مع استمرار العدوى infection .

ج في ٥٠ / ج ف ٥٠ — رمز للجرعة القاتلة للنصف / الجرعة الفعالة للنصف (الجرعة القاتلة أو الفعالة لـ ٥٠ ٪ من الحيوانات) . وهو تطوير للمنسب العلاجي مبني على النتائج التي يتم الحصول عليها من التجارب المخبرية على الحيوانات . وهو يمثل النسبة بين الجرعة القاتلة لـ ٥٠ ٪ من الحيوانات والجرعة الفعالة بالطريقة المطلوبة في ٥٠ ٪ من نفس الحيوانات .

مسألة — خط — Line جيل من الطفيليات مر بتجارب مخبرية خاصة — عادة بعد عملية انتقاء خاصة سواء طبيعية أو مخبرية — للوصول إلى خصائص محددة (مثل مقاومة الأدوية) .

برداء غيب (لث) حميدة — مرادف لجداء المتصورة النشيطة P. vivax .
Malaria benign
tertian

برداء مخيمية — نوع من الجداء الويلة المصحوبة بأعراض مخيمية وتسببها عدوى بالمتصورة المنجلية .
Malaria, cerebral

برداء مزمنة — مصطلح دارج يطلق على الحالة الصحية السيئة التي تصاحب عدوى الجداء لمدة طويلة أو تكرار العدوى ، ولا يوصى باستخدام هذا المصطلح .
Malaria, chronic

برداء المتصورة المنجلية — مرض بدائي تسببه المتصورة المنجلية .
Malaria, falciparum

برداء وافدة — انظر حالة بداء وافدة .
malaria, imported

- برداء محدثة — مرض بردائي يعزى إلى تأثير نقل الدم أو أي شكل من أشكال الحقن وليس عن طريق الانتقال العادي للمرض بواسطة البعوض في الطبيعة . وربما تقع البداء المحدثة بصورة عارضة أو عمداً لأغراض علاجية أو تجريبية .
Malaria, induced
- برداء مُدخلة — انظر حالة برداء مدخلة .
Malaria, introduced
- برداء المتصورة الوبالية — مرض بردائي تسببه المتصورة الوبالية *P. malariae* ويفضل استخدام مصطلح « برداء ربع » .
Malaria, malariae
- برداء المتصورة البيضوية — مرض بردائي تسببه المتصورة البيضوية *P. ovale* .
Malaria, ovale
- برداء ويلة — مرض بردائي مصحوب بأعراض شديدة تسببها عادة المتصورة المنجلية *P. falciparum* .
Malaria, pernicious
- برداء ربع — اسم دارج لمرض بردائي تسببه المتصورة الوبالية *P. malariae* .
Malaria, quartan
- برداء ناكسة — انظر حالة برداء ناكسة .
Malaria, relapsing
- برداء تحت الغب (تحت الفلت) — مرادف لبداء المتصورة المنجلية *P. falciparum* .
Malaria, subtertian
- برداء غيب (ثلث) — مرادف لبداء المتصورة النشيطة *P. vivax* أو البيضوية *P. ovale* .
Malaria, tertian
- برداء المتصورة النشيطة — مرض بردائي تسببه المتصورة النشيطة *P. vivax* .
Malaria, vivax
- حالة برداء — في المصطلحات الشائعة ، هي حدوث مرض بردائي لشخص ثبت بالفحص المجهرى وجود طفيليات البداء في
Malaria, case

دمه ، بصرف النظر عن ظهور أعراض سريرية عليه أو عدم ظهورها . وتحلل المراقبة الوبائية تصنف كل حالة بداء يتم اكتشافها بناء على مصدر العدوى .

حالة بداء وافدة وافدة — حالة تم فيها اكتساب العدوى خارج المنطقة التي يوجد فيها
Malaria case,
imported
المريض . وهذا ذلك إمكانية تتبع مصدر العدوى إلى منطقة تعرف بانتشار البداء فيها .

حالة بداء مُدخلة — في المصطلحات الشائعة هي الحالة التي يمكن فيها إثبات أن
Malaria case,
introduced
العدوى هي الخطوة الأولى (ثانوية مباشرة) لانتقال على للبداء نتيجة لوجود حالة وافدة مؤكدة .

حالة بداء ناكسة — في المصطلحات الشائعة ، هي حالة يمكن الربط فيها بين
Malaria case,
relapsing
الأعراض المتجددة أو ظهور الطفيليات مرة أخرى وبين إصابة سابقة .

البيلة الهيموغلوبينية — انظر حمى البول الأسود blackwater fever .
الناتجة عن البداء
Malaria
haemoglobinuria

المعالجة بالبداء — علاج بعض الأمراض وخاصة السفلس العصبي عن طريق
Malaria therapy
عدوى المريض عمداً بالبداء . أنظر أيضا البداء الحديثة .

التوزيع الجموعي للأدوية — توزيع دواء معين على كل فرد من السكان المعنيين في منطقة
Mass drug
administration
أو حي . ويتوقف تكرار توزيع الدواء على الغرض من استعماله وطبيعته وجرعته ، والظروف المحلية .

توزيع الملح المداوى — توزيع ملح الطعام الذي يحتوي على دواء مضاد للبداء
Medicated salt
distribution
بنسب تسمح لكل من يستعملون الملح أن يحصلوا مع غذائهم المعتاد على كمية من الدواء يوميا تكفي للقضاء على طفيليات البداء . عرفت سابقا باسم « طريقة بينوتي » .

- الاستعداد الاستقلابي — الطريقة والدرجة والسرعة التي يتم بها امتصاص الدواء ،
(الأيضي)
Metabolic disposition والتحول الكيميائي البيولوجي ، والتخلص من مركب كيميائي سبق إدخاله في الكائن الحي .
- الطفيلية — طفيليات الدم — حالة وجود طفيليات البداء في الدم . وإذا كانت هذه الحالة في الإنسان غير مصحوبة بحمى أو أعراض أخرى للبداء بخلاف تضمخ محتمل في الطحال فإنها تعرف بالطفيلية الخالية من الأعراض ، ويعرف الشخص صاحب هذه الحالة بـ « حامل الطفيلي دون أعراض » . وقد تكون حالة الطفيلية الخالية من الأعراض إما أولية (تحدث قبل ظهور أعراض الهجمة الأولى للبداء) أو ثانوية .
- زمن تصفية الطفيلي — وهو الزمن الذي ينتضي منذ بداية تعاطي الدواء الى المرحلة Parasite clearance التي لا يمكن فيها اكتشاف الطفيليات في الدم time
- انتياب — Paroxysm — مظهر دوري للحالة المرضية الحادة للبداء يتميز بارتفاع في درجة الحرارة مصحوب بأعراض يسببها عادة غزو الدم بنسل من طفيليات الكريات الحمر .
- مرحلة الوضع — هي المرحلة التي تظهر في أثنائها طفيليات البداء في دم الحيوان الفقاري مما يؤكد الإصابة infection بالبداء . وهناك « مدة تحت الوضع » يمكن تمييزها أحيانا ، ولي أثنائها يعتقد في وجود الطفيليات في الدم بأعداد قليلة جدا لا يمكن اكتشافها بالفحص المجهرى العادي .
- مبحث تأثير الأدوية — هو ذلك الفرع العلمي الذي يختص بدراسة الآثار Pharmacodynamics البيولوجية والعلاجية للأدوية .
- الوراثيات الدوائية — دراسة الاختلافات الفردية والجماعية في امتصاص الأدوية وتوزيعها واستقلابها (أيضا) وإفراجها نتيجة لعوامل وراثية Pharmacogenetics (عرقية) .

- حركات السدواء — هو ذلك الفرع العلمي المختص بدراسة امتصاص الأدوية وتوزيعها واستقلابها (أيضا) وإفراجها .
Pharmacokinetics
- تأيد المقبول — انظر التآزر synergism .
Potentiation
- مرحلة ما قبل الوضع — مرحلة مبكرة من إصابة الحيوان الفقاري بالجذاء قبل التمكن من الكشف عن غزو الطفيليات للكريات الحمر بمجهها .
Prepatent period
- تسبق ظهور أول أعراض سريرية للمرض .
- التقاء — Prophylaxis أي طريقة تؤدي إلى الوقاية من المرض . وعندما تطلق على المعالجة الكيميائية فإنها تعرف بـ « الوقاية الدوائية » أو « الوقاية الكيميائية » .
- الوقاية السببية — وقاية الكريات الحمر تماما باستعمال أدوية تملك إما الحيوانات البوغية أو الأطوار النسيجية لطفيلي الجذاء .
Prophylaxis, causal
- الوقاية السريرية — مرادف العلاج الكبتي suppressive treatment .
Prophylaxis, clinical
- اسم مسجل الملكية — اسم تجاري يعطى لدواء أو توليفة أو صيغة دوائية بواسطة شركة تجارية تقوم ببيع المنتج وليس بالضرورة صنعه .
Proprietary name
- ربع — Quartan يتكرر كل ثالث يوم (كل ٧٢ ساعة) . ويعرف تكرار الأعراض على مدد تتكون من يومين متتاليين ويفصل بينها يوم واحد لا تظهر فيه الأعراض بالدورية الربعية المزدوجة .
malaria, quartan . انظر أيضا بداء الربع
- المعاودة — Recrudescence ظهور أعراض المرض infection من جديد (نكسة قصيرة الأمد) ويعتقد أن سببها هو بقاء الطفيليات حية في الدم . وينتهي عدم الخلط بينها وبين الرجعة recurrence .

ظهور أعراض المرض infection من جديد (نكسة طويلة الأمد) ويعتقد أن سببها هو إصابة الكريات الحمر مرة أخرى بأشكال الطفيلي الموجودة خارج الكريات الحمر . وينبغي عدم الخلط بينها وبين المعاودة recrudescence .

المقرر الموصوف لتعاطي الدواء للعلاج أو الوقاية من البداء .

الرجمة — Recurrence

مقرر العلاج — Regimen

النكس — Relapse

ظهور أعراض البداء من جديد (أعراض سريرية أو طفيلية) بعد اختفاء أعراض نفس العدوى لمدة تزيد على مدة دورة النوات العادية . وتعرف النكسات أحيانا بالمعاودات أو المراجعات ، وتكون إما سريرية أو طفيلية . ويستدل على النوع الأخير فقط بظهور الطفيليات في الدم من جديد أو بزيادة عددها . ويستخدم وصف « قصير الأمد » في حالة النكسة التي تلي الهجمة الأولى للمرض بعد مدة لا تقل عن شهرين ، و « طويلة الأمد » إذا زادت المدة على ستة أشهر . (يلاحظ أنه ينبغي تخصيص مصطلح « نكسة » لظهور الأعراض مرة أخرى لمرض مصدره أطوار الطفيلي الموجودة خارج الكريات الحمر . ويستخدم المصطلح « نكسة » لبيان تسلسل معين للنكسات في شخص ما) .

قدرة ذرية من الطفيل على التكاثر أو البقاء على قيد الحياة في ظل تركيبات من الدواء تكفي في العادة للقضاء على طفيليات نفس النوع أو لمنع تكاثرها . وتكون هذه المقاومة إما نسبية (أي أنها تزول بزيادة جرعات الدواء التي يتحملها الثوي host أو كاملة (أي أنها تصمد أمام أقصى جرعة من الدواء يتحملها الثوي) .

المقاومة — Resistance

مبيد المتقسمات —**Schizontocide**

عقاقير تقضي على الأشكال اللاجنسية لطفيليات البداء .
والمقارير المبيدة للمتقسمات تنقسم إلى مبيدات
المتقسمات في الدم ، ومبيدات المتقسمات في الأنسجة .
وفي حالة استعمال المصطلح « مبيد للمتقسمات » بدون
إضافة فإنه يقصد به عادة مبيد المتقسمات في الدم ، أي
أنه يقضي على الأشكال اللاجنسية في الكريات الحمر . أما
مبيدات المتقسمات في الأنسجة فهي التي تقضي على
أطوار الطفيلي خارج الكريات الحمر . فإذا كانت تبيد
الأشكال الأولية للطفيلي خارج الكريات الحمر فإنها تعرف
بمبيدات المتقسمات النسيجية الأولية («أدوية للوقاية
السببية») ، أما إذا كان تأثيرها مبيد للأشكال الكامنة
فإنها تعرف بمبيدات المتقسمات النسيجية الثانوية — وهو
مصطلح نادر الاستعمال ويشير إلى أدوية العلاج الجلدي .

التحري — Screening

تقيم المركبات الكيميائية ذات الفائدة المحتملة كمضادات
لطفيلي البداء . ويحدد التحري الأولي ، وعادة ما يكون
على بداء الطيور أو القوارض ، ما إذا كان لمركب ما فعالية
ضد طفيليات البداء . أما التحري الثانوي فإنه يبين فعالية
الدواء كمّا ونوعاً ويبين السمية الأولية للمركبات التي
اجتازت التحري الأولي . ويجري في المرحلة الثالثة على
تدبيرات رئيسية سفلى بتحديد مفعول المركبات قبل
استعمالها في الانسان .

نصف منيع**Semi - immune**

— مصطلح غير دقيق ولكنه شائع الاستعمال ، ويقصد به
درجة ما من المناعة ضد العدوى الجديدة لأشخاص
تعرضوا للبداء في مناطق يتوطن فيها المرض بشدة . وتكون
علامات وأعراض المرض بسيطة جداً أو تقتصر على وجود
عدد ضئيل من الطفيليات في الدم . وتقل درجة هذه
المناعة نتيجة الإقامة لمدة طويلة في منطقة خالية من
البداء ، ويحتمل أن يكون للمرض المتقطع نفس الأثر .

سلسلة جانبية — زمرة كيميائية متصلة باحدى ذرات الكربون في حلقة البنزين . والمقابل تعرف حلقة البنزين المحتوية على ست ذرات من الكربون وبقيّة الذرات من الهيدروجين بنواة البنزين أو مجرد النواة .

Side chain

نوع — Species زمرة من الكائنات الحية لها القدرة على تبادل مادة وراثية بعضها مع بعض ، وليس لها القدرة ، بحكم تكوينها الوراثي ، على تبادل هذه المادة مع أية زمرة أخرى من الكائنات الحية . وهم تحديد كل نوع بإجراء دراسات مقارنة على الشكل الظاهري والصفات الأخرى . وبالإضافة إلى دراسة الشكل الظاهري واستخدام المجهر الالكتروني تعتمد الطرق المستعملة حالياً في دراسة الكائنات الأولية المسببة للمرض على الصفات الداخلية المنشأ الأخرى مثل التكوين الجيني في الشكل التركيبي لحمض دي أوكسي ريبو نيوكليك (دنا DNA) أو التفرع في الإنظيمات الإسوية isoenzymes .

Species — نوع

عينة محفوظة — عينة من الطفيليات تم جمعها والحفاظ عليها حية (عادة بالتبريد) بغرض الاحتفاظ بكل صفاتها المميزة الأصلية .

Stablate

ذرية — Strain زمرة من الكائنات الحية من نفس الأصل ، تنحدر من أصل مشترك أو من مصدر واحد ، وهم الإبقاء عليها بسلسلة من عمليات النقل في التوي host المناسب أو في زراعات subcultures . وتسمى الزراعات ذات السلوك المتشابه بالمثالة ، وذات السلوك المختلف بالغمية . وقد استخدم مصطلح « ذرية » في الماضي بصفة عامة للدلالة على زمرة من الأفراد ذات الصلة الوثيقة وتحفظ بصفاتها المميزة إلى الأبد في أجيال متتالية . انظر أيضاً الطفيليات المعزولة .

Strain — ذرية

التآزر — Synergism التأثير الكلي لمادتين أو أكثر ، الذي ينتج عنه مفعول بيولوجي يساوي مجموع التأثيرين أو يزيد عليه . وتأييد

Synergism — التآزر

المفعول يحدث عندما يتهذ دواء ما من مفعول دواء آخر .
وغالبا ما يطلق المصطلح « تأييد المفعول » بصفة عامة
لوصف ظاهرة التآزر عندما يؤثر دواءان على مواضع
مستقبلات مختلفة لمسبب المرض . ويمثل التضاد الحالة
العكسية وذلك عندما ينتج عن تأثير دواءين أو أكثر
انخفاض في المفعول الناتج .

ثالث (غب) — يتكرر كل يومين (كل ٤٨ ساعة) . أنظر أيضا بداء
Tertian غب (ثلث) Malaria, tertian .

التكافؤ العلاجي — يتحقق التكافؤ العلاجي عند تعاطي منتجات صيدلية
Therapeutic مختلفة بنفس نظام الجرعات ، ويتم الحصول على نتائج تبين
equivalence بصورة جوهرية نفس الفعالية أو السمية أو كليهما معا .

المنسب العلاجي — هو العلاقة بين أصغر جرعة شافية وأقصى جرعة يمكن
Therapeutic index تحملها من دواء ما وذلك على شكل نسبة . ولا يمكن لهذا
المنسب أن يأخذ في الاعتبار التباين الملحوظ حتى في أكثر
المجموعات السكانية تماثلا . ويحتمل أن تكون له علاقة
محدودة بالآثار العلاجية أو المؤذية للدواء التي تحدث في
بعض الأشخاص ولا يمكن حسابها عمليا ، وخاصة بالنسبة
للأدوية التي تؤخذ لمدة طويلة . ومن ناحية أخرى يمثل
مفهوم هذا المنسب العلاقة بين السلامة في استعمال الدواء
وفعاليتها . انظر أيضا ج ق ٥٠ / ج ف ٥٠ .

تجربة علاجية — تقييم علمي لدواء من أجل استعماله استعمالا نوعيا في
therapeutic trial علاج مرض محدد أو عدوى infection محددة .

تحمل — Tolerance مصطلح اكتسب معنى جديدا أكثر تحديدا في علم
المناعة . ويقصد به الآن فشل شخص ما في الاستجابة
المناعية لمستضد وجد أثناء الحياة الجنينية أو بعد الميلاد .
وفي علم الأدوية ، يدل هذا المصطلح عادة على استجابة
الشخص بدرجة أقل لجرعة من دواء ما ثبت فعاليتها من

قبل ، أو لبيان قدرة الشخص على تحمل استعمال الدواء لمدة طويلة بدون أذى بالغ .

العلاج المضاد للنكسة —
Treatment, anti -
relapse

العلاج الذي يهدف إلى الوقاية من النكسات ، وخاصة إذا كانت طويلة الأمد . وهذا المصطلح مرادف للعلاج الجلري المؤدي إلى شفاء جلري .

علاج ظني —
Treatment,
presumptive

اعطاء دواء أو أدوية مضادة لليزاء عادة في جرعة واحدة ، وذلك في حالات اليزاء المشتبه فيها قبل الحصول على نتائج فحوص الدم . والفرض الأساسي من هذا العلاج هو التخفيف من أعراض المرض ومنع انتقال الخمج .

علاج جلري —
Treatment, radical

علاج يهدف إلى تحقيق شفاء جلري . ويتضمن هذا العلاج استعمال الأدوية التي تؤثر على أطوار النسيج الكامنة (الأطوار الموجودة خارج الكريات الحمر) لأنواع طفيلي الملايا التي تتبعها هذه الأطوار . انظر أيضا علاج مضاد للنكسة .

علاج كبتى —
Treatment,
suppressive

علاج يهدف إلى منع ظهور أعراض المرض أو الطفيلية أو كلاهما أو القضاء عليهما ، وذلك بالقضاء المبكر على الطفيليات الموجودة داخل الكريات الحمر . ولا يعني ذلك بالضرورة ألا يحدث المرض أو يقضي عليه ، ويمكن ظهور أعراض اليزاء بعد وقف استعمال الدواء .

جندول العلاج —
Treatment schedule

النظام المتبع في اعطاء الدواء . انظر أيضا مقرر العلاج . regimen

الملحق ٢

الأسماء الدولية غير المسجلة الملكية وبعض
الأسماء الأخرى غير المسجلة الملكية والأسماء
المسجلة الملكية والأرقام الرمزية للأدوية
المضادة للبرداء

أ - تبعاً للزمرة الكيميائية

تميز الأسماء الدولية غير المسجلة الملكية بعلامة تجميته والأسماء المسجلة الملكية بالبداية
بحرف كثيرة في اللغة الانكليزية (ما عدا السهر والخطأ) .

	quinine	الكينين
3394 R.P.	Quinimax	كينيماكس
SN 359	Quinoforme (Formiate)	كينوفورم (فورميات)
WR 2976		
ميثان سلفونات الميباكرين*	mepacrine*	الميباكرين* (ثنائي هيدروكلوريد)
mepacrine* methanesulfonate	(dihydrochloride)	
Atebrine	Malaricida	أكرينين ملايسيدا
musonate	Metaquine	أكرينينا ميتاكوين
Quinacrine	Methoquine	أكرينين ميثوكوين
soluble	Metocrin	أنوفلين ميتوكرين
Quinocrine	Metoquina	أريكين ميتوكوين
soluble	Palacrin	أتابرين بالاكين
	Palusan	أتاترين بالوسان
	Pentilen	أتينين بنتيلين

quinacrine	کینا کین	Chemiochin	کیمپو کین
Tenicridine	تنیکریدین	Chinacrin	کینا کین
		Crinodora	کینودورا
3391 R.P.		Brion	ایرون
dihydrochloride		Haffkinine	هافکینین
SN 390		Hepacrine	هپاکرین
WR 1543		Italchina	ایتالکینا

مركبات ٤ - آمینو کینولین

کلوروکین* (کینات)		کلوروکین* (ثنائي الفسفات)	
Chloroquine* (sulfate)		(diposphate)	
Nivaquine	نیفاکین	Malarex	مالاریکس
Nivaquine B	نیفاکین ب	Noroquine	نوروکین
3377 R.P., sulfate		Paraquine	پارا کین
		Resochin	ریزوکین
		Resoquine	ریزوکین
		Resorchin	ریزورکین
		Sanoquin	سانو کین
		Tanakan	تاناکان
		Tresochin	تریزوکین
		Trochin	تروکین
		3377 R.P., diposphate	
		SN 7618	
		Win 214	
		WR 1544	
		Aralen	آرالین
		Arechin	آریکین
		Avloclor	آفلوکلور
		Bemaphate	بیمافات
		Chinamine	کینامین
		Chlorochin	کلوروکین
		Chlorochina	کلوروکینا
		Delagil	دیلاجیل
		Feroquine	فیروکین
		Gontochin	گونترکین
		Imagon	ایماجون
		Iroquine	ایروکین
		Klorokin	کلوروکین
		Luprochin	لوپروکین
		Malaquine	مالا کین

amodiaquine* (ثنائي الهيدروكلوريد) أمودياكوين* (قاعدة)
(base) (dihydrochloride)

amodiachin	أمودياكوين	Cam-aqi	كاماكي
Basoquin	بازوكين	Camoquin	كاموكوين
CAM - 1201		Camoquinol	كاموكينال
CAM - AQI		Flavoquine	فلافوكوين
4281 R.P.		Fluroquine	فلوروكوين
SN 10751		Miaquine	مياكوين
WR 2977			

amopyroquine* (ثنائي هيدروكلوريد) قاعدة أموبيروكوين*
(dihydrochloride) amopyroquine* (base)

amopyrochin	أموبيروكين	Propoquin	بروبيكوين
CI - 356			
PAM - 780			
WR 4845			

cycloquine* (base) قاعدة سيكلوكوين*
Ciklochin سيكلوكين
Halochin هالوكين

مركبات ٨ - أمينوكينولين

primaquine* (ثنائي الفسفات) (diposphate) بريماكوين *

4516 R.P., diposphate	Neo - Plasmochin	نيوبلازموكين
SN 13272	Neo - Quipenyl	نيوكينيل
WR 2975		

كينوسيد * (ثنائي هيدروكلوريد) (quinocide* (dihydrochloride)

CN 1115

chinocid كينوسيد

Win 10448

پاماكوين* (قاعدي) (pamaquine* (base)

Plasmochin	بلازموكوين	Aminoquin	أمينوكوين
Plasmoquine	بلازموكوين	Beprochin	بيبروكوين
Praequine	براكين	Gamefar	جاميفار
Proechin	بروإكين	Gametocide	جاميتوسيد
Quipenyl	كينيل	Leprochin	ليبروكوين
		pamachin	پاماكين

مركبات ٨ - أمينوكينولين أخرى Other 8 - aminoquinolines
(پاماكين محوّر) (modified pamaquine)

Fourneau 710	فورنو ٧١٠	Antimalarine	أنتيمالارين
Plasmocide	بلازموسيد	Certuna	سيرتونا
Rhodoquine	رودوكوين	Cilional	سيليونال

الأدوية الكائمة للإلتهام المخزلي لثنائي هيدرو فولات

بروغوانيل* (هيدروكلوريد) (proguanil* (hydrochloride)

بروغوانيل* (لآكات) (Proguanil* (lactate)

Chloriguane	كلوريفوان	Lepadina	ليبادينا	Balusil	بالوزيل
M 4888		Paludrine	بالودرين	Biguanide	بيغوانيد

3359 R.P., hydrochloride	Palusil	بالوزيل	Biguanil	بيغوانيل
SN 12837	Piasin	بلازين	bigumal	بيغومال
WR 3091	Proguanide	بروغوانيد	Chlorguanide	كلوروغوانيد
	Tiriam	تيريام	Diguanyl	ديغوانيل
			Drinupal	دري نوبال
			Guanatol	غواناتول
	chlorproguanil* (hydrochloride)		كلوربروغوانيل* (هيدروكلوريد)	
M 5913	Lapudrine			لابودرين
	cycloguanil embonate*			إمبونات السيكلوغوانيل*
CI - 501	Camolar			كامولار
CN-14329-23A	cycloguanil pamoate			هاموات السيكلوغوانيل
	pyrimethamine*(base)			قاعدة بيريميثامين*
BW 50-63		Chloridin		كلوريدين
D.R. 16036		Darapram		دارابرام
NSC-3061		Daraprim		دارابريم
4753 R.P.		Erbaprelna		إربابريلينا
WR 2978		Malocide		مالوسيد
		Tindurin		تيندورين

trimethoprim* ثلاثي الميثبريم

BW 56-72
RO 5-6846
20932 R.P.
WR 5949

Syraprim سيراپريم

السلفونات

		dapsone*	داپسون
PAM-111	Diphone	Aviosulfone	أفلوسلفون
1358 R	Disulone	Croysulfone	كرويسلفون
2466 R.P.	Eporal	Damitone	داميتون
WR 0448	Novophone	Daphone	دافون
	Sulfadione	DDS	د د س
	Udolac	Diaphenason	ديافيناسون
		Diaphenylsulfone	ديافينيل سلفون
		Diatox	دياتوكس

	acedapsone*	أسيدناپسون
CI-556	Camilan	كاميلان
DADDS	Hansolar	هانسولار
1555 F	Rodilone	روديلون
PAM-1165	Sulfadiazine	سلفاديامين
SN 759		

السلفوناميدات

Sulfadiazine* سلفاديازين

2616 R.P.	Pirimal	پیرمال	Adiazine	آدیازین
SN 112	Pyrimal	پیرمال	Codiazine	کودبازین
WR 7557	Sterazine	ستروزاین	Cremodiazine	کرمودیازین
	Sulfazine	سلفازین	Debenal	دینال
			Diazine	دیازین
			Diazyl	دیازیل
			Escladiazine	اسکلادیازین
			Eustral	ایوسترال
			Keladiazine	کیلادیازین

sulfadimethoxine*

سلفادای میتوکسین

10659 R.P.		Levisul	ليفيسول
		Madribon	مادريبون
		Madriquid	مادريكيد
	sulfadimethoxypyrimidine		سلفاداي ميتوكسي پيريميدين
	sulfamethoxypyridazine*		سلفاميتوكسي پيريدازين
CL 13494	Myasul	Davosin	دافوسين
7522 R.P.	Spofadiazine	Deposulfal	ديپوسلفال
	Sulfadurazin	Depovernil	ديپوفورنيل
	Sulfalex	Kynex	كينكس
Lederkyn	Sultirene	Lederkyn	ليدركين
	Unosulf	Midicel	ميديسيل
		Midikel	ميديكيل

sulfadoxine* سلفادکسین

Ro 4-4393	Fanasil	فانازيل
13114 R.P.	Fanasulf	فاناسولف

	Fanzil	فانزیل
	Sulformetho-	سلفورمیتوکسین
	xine	
	sulforth-	سلفورثودی میتوکسین
	odimethoxine	
	sulforthomidine	سلفورثومیدین
	sulfalene*	سلفالین*
11070 R.P.	Kelfizina	کلفیزینا
WR 4629	Kelfizine	کلفیزین
	sulfamethapy-	سلفامیتاپرازین
	razine	
	sulfame-	سلفامیتوکسی پرازین
	thoxypyrazine	
	sulfametopyr-	سلفامیتوپرازین
	azine	

التتراسیکلین ومشتقاته

تتراسیکلین* (and its salts) (وأملاحه)

5598 R.P.	Polycycline	پولی سیکلین	Achromycin	آکرومیسین
WR 6527	Purocyclina	پروسیکلینا	Agromicina	آگرومیسینا
	Sanclomycin	سانکلومیسین	Ambramicina	آمبرامیسینا
	Tetrabon	تترابون	Cyclomycin	سیکلومیسین
	Tetracyn	تتراسین	Hostacyclin	هوستاسیکلین
	Tetradecin	تترادیسین	Omegamycin	اومیگامیسین
			Panmycin	پانیسین

دوكسى سيكلون* (وأملاحه) (doxycycline* and its salts)

Doxytrex	دوكسى تريكس	Bassado	باسادو
Novelciclina	نوفلسيكلينا	Biociclina	بيوسيكلينا
Parvidoxil	بارفيدوكسيل	Cirenyl	سيريثيل
Rodomicina	رودوميسينا	Dosil	دوزيل
Sincromycin	سينكروميسين	Doxacin	دوكساسين
Vibracina	فيبراسينا	Doxifina	دوكسى لينا
Vibramycin	فيبراميسين	Doxipan	دوكسى بان

مينوسيكلون* (وأملاحه) (minocycline* and its salts)

WR 87781	مينوسين	Minocin	مينوسين
	مينوسين	Minocyn	مينوسين
	فيكترين	Vectrin	فيكترين

اللينكوميسين ومشتقاته

	لينكوميسين*	lincomycin*	لينكوميسين*
	لينكوسين	Lincocin	لينكوسين
	كلينداميسين* (وأملاحه) (clindamycin* and its salts)		كلينداميسين*
U-21251	كليوسين	Cleocin	كليوسين
U-28508			

streptovarycin*	ستريبتوفارينسون*
Dalacin	دالاسين

ب - تبعاً للترتيب الأبجدي (الانكليزي) للأسماء مسجلة الملكية
والأرقام الرمزية والأسماء غير المسجلة الملكية
غير الدولية

تميز الأسماء المسجلة الملكية بالبداية بحروف كبيرة في اللغة الانجليزية (ما عدا السهو
والخطأ) .

Achromycin (tetracycline)	أكروميسين (تتراسيكلين)
Acrichin (mepacrine dihydrochloride)	أكريكين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكين)
Acrihina (mepacrine dihydrochloride)	أكريهينا (ثنائي هيدروكلوريد الميباكين)
Acricine (mepacrine dihydrochloride)	أكريكين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكين)
Adiazine (sulfadiazine)	أديازين (سلفاديازين)
Agromicina (tetracycline)	أجروميسينا (تتراسيكلين)
Ambramicina (tetraycline)	أمبراميسينا (تتراسيكلين)
Aminoquin (pamaquine base)	أمينوكين (قاعدة الباماكين)
amodiachin (amodiaquine base)	أموديياكين (قاعدة الأموديياكين)
amopyrochin (amopyroquine base)	أموبيروكين (قاعدة الأموبيروكين)
Anofelin (mepacrine dihydrochloride)	أنوفلين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكين)
Antimalarine (pamaquine analogue)	أنتى مالارين (مضاهي الباماكين)
Aralen (chloroquine diphosphate)	أرالين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Arechin (chloroquine diphosphate)	أريكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Arichin (mepacrine dihydrochloride)	أريكين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكين)
Atabrin (mepacrine dihydrochloride)	أتابرين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكين)
Atatrin (mepacrine dihydrochloride)	أتاترين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكين)
Atebrin (mepacrine dihydrochloride)	أتيبين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكين)
Atebrine musonate (mepacrine methanesulfonate)	ميوزونات الأتيبين (ميثان سلفونات الميباكين)
Avlocor (chloroquine diphosphate)	أفلوكور (ثنائي فسفات الكلوروكين)

Avlosulfone (dapsone)

أفلوسلفون (دابسون)

Balusil (proguanil hydrochloride)

بالوزيل (هيدروكلوريد البروغوانيل)

Basoquin (amodiaquine base)

بازوكين (قاعدة الأمودياكين)

Bassado (doxycycline)

باسادو (دوكسى سيكلين)

Bemaphate (chloroquine diphosphate)

بيمافات (ثنائي فسفات الكلوروكين)

Beprochin (pamaquine base)

بيروكين (قاعدة الباماكين)

Biguanide (proguanil hydrochloride)

بيغوانيد (هيدروكلوريد البروغوانيل)

Biguanil (proguanil hydrochloride)

بيغوانيل (هيدروكلوريد البروغوانيل)

bigumal (proguanil hydrochloride)

بيغومال (هيدروكلوريد البروغوانيل)

Biocilina (doxycycline)

بيوسكيلينا (دوكسى سيكلين)

Cam-aqi (amodiaquine

كام — أكي (ثنائي هيدروكلوريد الأمودياكين)

dihydrochloride)

Camilan (acedapsone)

كاميلان (أسيدابسون)

Camolar (cycloguanil embonate)

كامولار (إمبونات السيكلوغوانيل)

Camoprim (amodiaquine base + primaquine base)

كاموبريم (قاعدة الأمودياكين + قاعدة البيماكين)

Camoquin (amodiaquine

كاموكين (ثنائي هيدروكلوريد الأمودياكين)

dihydrochloride)

Camoquinal (amodiaquine

كاموكينال (ثنائي هيدروكلوريد الأمودياكين)

dihydrochloride)

Certuna (pamaquine analogue)

سرتوننا (مضاهي الباماكين)

Chemiochin (mepacrine

كيميوكين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكرين)

dihydrochloride)

Chinacrin (mepacrine dihydrochloride)

كيناكركين (ثنائي فسفات الميباكرين)

Chinamine (chloroquine diphosphate)

كينامين (ثنائي فسفات الكلوروكين)

chinocid (quinocide dihydrochloride)

كينوسيد (ثنائي هيدروكلوريد الكينوسيد)

chlorguanide (proguanil hydrochloride)

كلورغوانيد (هيدروكلوريد البروغوانيل)

Chlorguanide (proguanil hydrochloride)	كلورغوانيد (هيدروكلوريد البروغوانيل)
Chloridin (pyrimethamine base)	كلوريدين (قاعدة البيرميثامين)
Chloriguane (proguanil lactate)	كلوريجوان (لaktات البروغوانيل)
Chlorochin (chloroquine diphosphate)	كلوروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Chlorochina (chloroquine diphosphate)	كلوروكينا (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Ciklochin (cycloquine base)	سيكلوكين (قاعدة سيكلوكين)
Cilional (pamaquine analogue)	سيليونال (شبه الباماكين)
Cirenlyl (doxycycline)	سرينيل (دكسي سيكلين)
Cleocin (clindamycin)	كليوسين (كلينداميسين)
Codiazine (sulfadiazine)	كوديازين (سلفاديازين)
Cremodiazine (sulfadiazine)	كريموديازين (سلفاديازين)
Crinodora (mepacrine dihydrochloride)	كرينودورا (ثنائي هيدروكلوريد الميباكرين)
Croysulfone (dapsone)	كرويسلفون (دابسون)
cycloguanil pamoate (cycloguanil embonate)	باموات السيكلوغوانيل (إمبونات سيكلوغوانيل)
Cyclomycin (tetracycline)	سيكلومي سين (تتراسيكلين)
cycloquine (7 - chloro - 4 - [3', 5' - ٥ ، ٣] - كلورو - ٧ - سيكلوكين)	
bis (diethylaminomethyl) - 4' - ٤ - ثنائي (ثنائي اثيل أمينومثيل)	
hydroxyanilino]quinoline)	هيدروكسي أنيلينو [كينولين)
Dalacin (streptovarycin)	دالاسين (سترپتوفاريسين)
Damitone (dapsone)	داميتون (دابسون)
Daphone (dapsone)	دافون (دابسون)
Daracior (pyrimethamine + chloroquine sulfate)	داراكيور (بيرميثامين + سلفات الكلوروكين)
Darapram (pyrimethamine base)	دارابرام (قاعدة البيرميثامين)
Daraprim (pyrimethamine base)	دارابريم (قاعدة البيرميثامين)
Davosin (sulfamethoxypyridazine)	دافوسين (سلفاميتوكسي بيريدازين)

Debenal (sulfadiazine)	بينال (سلفاديازين)
Delagil (chloroquine diphosphate)	ديلاجيل (ثنائي فوسفات الكلوروكين)
Deposulfal (sulfamethoxypyridazine)	ديپوسلفال (سلفاميتوكسي پيريدازين)
Depovernil (sulfamethoxypyridazine)	ديپوفرنيل (سلفاميتوكسي پيريدازين)
Diaphenason (dapsone)	ديافينازون (دابسون)
Diaphenylsulfone (dapsone)	ديافينيل سلفون (دابسون)
Diatox (dapsone)	دياتوكس (دابسون)
Diazine (sulfadiazine)	ديازين (سلفاديازين)
Diazyl (sulfadiazine)	ديازيل (سلفاديازين)
Diguanil (proguanil hydrochloride)	ديغوانيل (هيدروكلوريد البروغوانيل)
Diphone (dapsone)	ديفون (دابسون)
Disulone (dapsone)	ديسولون (دابسون)
Dosil (doxycycline)	دوزيل (دكسي سيكلين)
Doxacin (doxycycline)	دوكساسين (دكسي سيكلين)
Doxilina (doxycycline)	دكسي لینا (دكسي سيكلين)
Doxipan (doxycycline)	دكسي پان (دكسي سيكلين)
Doxytrex (doxycycline)	دكسي تركس (دكسي سيكلين)
Drinupal (proguanil hydrochloride)	دري نوبال (هيدروكلوريد البروغوانيل)
Eporal (dapsone)	ايپورال (دابسون)
Erbaprelina (pyrimethamine base)	إرباپريلينا (قاعدة البيوميثامين)
Erion (mepacrine dihydrochloride)	ايريون (ثنائي هيدروكلوريد الميباكرين)
Eskadiazine (sulfadiazine)	اسكاديازين (سلفاديازين)
Eustral (sulfadiazine)	ايوسترال (سلفاديازين)
Falcidar (pyrimethamine + sulfadoxine)	فالسيدار (بيوميثامين + سلفادكسين)
Fanasil (sulfadoxine)	فانازيل (سلفادكسين)
Fanasulf (sulfadoxine)	فاناسولف (سلفادكسين)
Fansidar (pyrimethamine + sulfadoxine)	فانسيدار (بيوميثامين + سلفادكسين)

Fanzil (sulfadoxine)	فانزيل (سلفادكسين)
Feroquine (chloroquine diphosphate)	فيروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Flavoquine (amodiaquine dihydrochloride)	فلافوكين (ثنائي هيدروكلوريد الأمودياكين)
Fluroquine (amodiaquine dihydrochloride)	فلوروكين (ثنائي هيدروكلوريد الأمودياكين)
Fourneau 710 (pamaquine analogue)	فورنو ٧١٠ (مضاهيء الباماكين)
Gamefar (pamaquine base)	غاميفار (قاعدة الباماكين)
Gametocide (pamaquine base)	غاميتوسيد (قاعدة الباماكين)
Gontochin (chloroquine diphosphate)	غونتوكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Guanatol (proguanil hydrochloride)	غواناتول (ثنائي هيدروكلوريد البروغوانيل)
Haffkinine (mepacrine dihydrochloride)	هافكينين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكرين)
Halochin (cycloquine base)	هالوكين (قاعدة سيكلوكين)
Hansolar (acedapsone)	هانسولار (أسيدابسون)
Hepacrine (mepacrine dihydrochloride)	هيباكرين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكرين)
Hostacyclin (tetracycline)	هوستاسيكلين (تتراسيكلين)
Imagon (chloroquine diphosphate)	إماجون (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Iroquine (chloroquine diphosphate)	ايروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Italchina (mepacrine dihydrochloride)	إيتالچينا (ثنائي هيدروكلوريد الميباكرين)
Keladiazine (sulfadiazine)	كيلاديازين (سلفاديازين)
Kelfizina (sulfalene)	كلفيزينا (سلفالين)
Kelfizine (sulfalene)	كلفيزين (سلفالين)
Klorokin (chloroquine diphosphate)	كلوروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Kynex (sulfamethoxypyridazine)	كينكس (سلفاميتوكسي بيبيدازين)
Lapaquin (chloroquine + chlorproguanil)	لاباكين (كلوروكين + كلوروبروغوانيل)

Lapudrine (chlorproguanil hydrochloride)	لابودرين (هيدروكلوريد الكلوروبروغانيل)
Lederkyn (sulfamethoxypyridazine)	ليدركين (سلفامتوكسي بييدازين)
Lepadine (proguanil hydrochloride)	ليبادين (هيدروكلوريد البروغانيل)
Leprochin (pamaquine base)	ليبروكين (قاعدة الباماكين)
Levisul (sulfadimethoxine)	ليفيسول (سلفادي ميتوكسين)
Lincocin (lincomycin)	لينكوسين (لينكوميسين)
Luprochin (chloroquine diphosphate)	لوپروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Madribon (sulfadimethoxine)	مادريبون (سلفادي ميتوكسين)
Madriquad (sulfadimethoxine)	مادركويد (سلفادي ميتوكسين)
Malaquine (chloroquine diphosphate)	مالاكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Malarex (choroquine diphosphate)	مالالكس (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Malaricida (mepacrine dihydrochloride)	مالانيسيدا (ثنائي هيدروكلوريد المياكرين)
Malocide (pyrimethamine base)	مالوسيد (قاعدة بييثامين)
Maloprim (pyrimethamine + dapsone)	مالوبريم (بييثامين + دابسون)
Metakelfin (pyrimethamine + sulfalene)	ميتاكلفين (بييثامين + سفالين)
Metaquine (mepacrine dihydrochloride)	ميتاكوين (ثنائي هيدروكلوريد المياكرين)
Methoquine (mepacrine dihydrochloride)	ميتوكين (ثنائي هيدروكلوريد المياكرين)
Metocrin (mepacrine dihydrochloride)	ميتوكرين (ثنائي هيدروكلوريد المياكرين)
Metoquina (mepacrine dihydrochloride)	ميتوكينا (ثنائي هيدروكلوريد المياكرين)
Miaquine (amodiaquine dihydrochloride)	مياكين (ثنائي هيدروكلوريد الأمودياكين)
Midicel (sulfamethoxypyridazine)	ميديسل (سلفامتوكسي بييدازين)
Midikel (sulfamethoxypyridazine)	ميديكل (سلفامتوكسي بييدازين)

Minocin (minocycline)	مينوسين (مينوسيكلين)
Minocyn (minocycline)	مينوسين (مينوسيكلين)
Myasul (sulfamethoxypyridazine)	مياسول (سلفاميتوكسي بييدازين)

Neo-Plasmochin(primaquine diphosphate)	نيو — بلازموكين (ثنائي فسفات الريمأكين)
Neo-Quipenyl (primaquine diphosphate)	نيو — كيبينيل (ثنائي فسفات الريمأكين)
Nivaquine (chloroquine sulfate)	نيفأكين (سلفات الكلوروكين)
Nivaquine B (chloroquine sulfate)	نيفأكين ب (سلفات الكلوروكين)
Noroquine (chloroquine diphosphate)	نوروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Novelciclina (doxycycline)	نوفلسيكلينا (دكسي سيكلين)
Novophone (dapsone)	نوفوفون (دابسون)

Omegamycin (tetracycline)	أومغاميسين (تتراسيكلين)
-----------------------------	---------------------------

Palacrin (mepacrine dihydrochloride)	بالأكرين (ثنائي هيدروكلوريد الميبأكرين)
Paludrine (proguanil hydrochloride)	بالودرين (الهيدروكلوريد البروغوانيل)
Palusan (mepacrine dihydrochloride)	بالوزان (ثنائي هيدروكلوريد الميبأكرين)
Palusil (proguanil hydrochloride)	بالوزيل (هيدروكلوريد البروغوانيل)
pamachin (pamaquine base)	بامأكين (قاعدة بامأكين)
Panmycin (tetracycline)	بانميسين (تتراسيكلين)
Paraquine (chloroquine diphosphate)	بارأكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Parvidoxil (doxycycline)	بارفيدوكسيل (دكسي سيكلين)
Pentilen (mepacrine dihydrochloride)	بنتيلين (ثنائي هيدروكلوريد الميبأكرين)
Pirimal (sulfadiazine)	بيرمال (سلفاديازين)
Plasin (proguanil hydrochloride)	بلازين (هيدروكلوريد البروغوانيل)
Plasmochin (pamaquine base)	بلازموكين (قاعدة البامأكين)
Plasmocide (pamaquine analogue)	بلازموسيد (مضاهي البامأكين)

المعالجة الكيميائية للجذام

Plasmoquine (pamaquine base)	فلانزوموكين (قاعدة الباماكين)
Polycycline (tetracycline)	بولي سيكلين (تتراسيكلين)
Praequine (pamaquine base)	بريكيين (قاعدة الباماكين)
Premaline (chloroquine + pamaquine analogue)	بريمالين (كلوروكوين + مضاهي الباماكين)
Proechin (pamaquine base)	بروكين (قاعدة الباماكين)
Proguanide (proguanil hydrochloride)	بروغوانيد (هيدروكلوريد البروغوانيل)
Propoquin (amopyroquine dihydrochloride)	بروبوكين (ثنائي هيدروكلوريد الأموبروكين)
Purocyclina (tetracycline)	بيوروسيكلينا (تتراسيكلين)
Pyrimal (sulfadiazine)	بيرمال (سلفاديازين)
quinacrine (mepacrine dihydrochloride)	كيناكرين (ثنائي هيدروكلوريد الميباكرين)
Quinacrine soluble (mepacrine methanesulfonate)	كيناكرين ذواب (ميثان سلفونات الميباكرين)
Quininax (quinine and other Cinchona alkaloids)	كينيناكس (كينين وقلويدات السينكونا الأخرى)
quinine (6 - methoxy - a - vinyl - 2 - quinuclidiny)	كينين (٦ ميثوكسي - ألفا - ٥ فثيل - ٤ - كينوكليدين)
quinolinemethanol)	ميثانول (ميثانول)
Quinocrine soluble (mepacrine methanesulfonate)	كينوكرين ذواب (ميثان سلفونات الميباكرين)
Quinoforme (quinine formiate)	كينوفورم (فورميات الكينين)
Quiopenyl (pamaquine base)	كينبيل (قاعدة الباماكين)
Resochin (chloroquine diphosphate)	ريزوكين (ثنائي فسفات الكلوروكوين)
Resoquine (chloroquine diphosphate)	ريزوكين (ثنائي فسفات الكلوروكوين)
Resorchin (chloroquine diphosphate)	ريزوركين (كلوروكوين ، ثنائي الفسفات)

Rhodopraequine (pamaquine + pamaquine analogue)	رودوپريكين (باماكين + مضاهي الباماكين)
Rhodoquine (pamaquine analogue)	رودوكين (مضاهي الباماكين)
Rodilone (acedapsone)	روديلون (أسيدابسون)
Rodomicina (doxycycline)	رودوميسينا (دكسي سيكلين)
Sanclomycin (tetracycline)	سانكلوميسين (تتراسيكلين)
Sanoquin (chloroquine diphosphate)	سانوكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Sincromycin (doxycycline)	سينكروميسين (دكسي سيكلين)
Spfadiazine (sulfamethoxypyridazine)	سبفاديانزين (سلفاميتوكسي بييدانزين)
Sterazine (sulfadiazine)	سترازين (سلفاديانزين)
Sulfadiazine (acedapsone)	سلفاديامين (أسيدابسون)
sulfadimethoxypyrimidine (sulfadimethoxine)	سلفادي ميتوكسي بيريميدين (سلفادي ميتوكسين)
Sulfadione (dapson)	سلفاديون (دابسون)
Sulfadurazin (sulfamethoxypyridazine)	سلفاديرازين (سلفاميتوكسي بييدانزين)
Sulfalex (sulfamethoxypyridazine)	سلفالكس (سلفاميتوكسي بييدانزين)
sulfamethapyrazine (sulfalene)	سلفاميتايرازين (سلفالين)
sulfamethoxypyrazine (sulfalene)	سلفاميتوكسي بيرازين (سلفالين)
sulfametopyrazine (sulfalene)	سلفاميتوپيرازين (سلفالين)
Sulfazine (sulfadiazine)	سلفازين (سلفاديانزين)
sulformethoxine (sulfadoxine)	سلفورميتوكسين (سلفادوكسين)
sulforthodimethoxine (sulfadoxine)	سلفورثودي ميتوكسين (سلفادوكسين)
sulforthomidine (sulfadoxine)	سلفورثوميدين (سلفادوكسين)
Sultrene (sulfamethoxypyridazine)	سولترين (سلفاميتوكسي بييدانزين)
Syraprim (trimethoprim)	سيرابريم (ثلاثي الميثوپريم)
Tanakan (chloroquine diphosphate)	تاناكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Tenicridine (mepacrine dihydrochloride)	تينيكريدين (ثنائي هيدروكلوريد الميپاكرين)

Tetrabon (tetracycline)	تترايون (تتراسيكلين)
Tetracyn (tetracycline)	تتراسين (تتراسيكلين)
Tetradecin (tetracycline)	تتراديسين (تتراسيكلين)
Tindurin (pyrimethamine base)	تندورين (قاعدة البيميثامين)
Tiriam (proguanil hydrochloride)	تيريام (هيدروكلوريد البروغوانيل)
Tresochin (chloroquine diphosphate)	تريزوكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Trochin (chloroquine diphosphate)	تروكين (ثنائي فسفات الكلوروكين)
Udolac (dapson)	يودولاك (دابسون)
Unosulf (sulfamethoxypyridazine)	يونوسولف (سلفاميتروكسي بيثيلازين)
Vectrin (minocycline)	فيكترين (مينوسايكلين)
Vibracina (doxycycline)	فيبراسينا (دوكسي سيكلين)
Vibramycin (doxycycline)	فيبراميسين (دوكسي سيكلين)
BW 50-63 (pyrimethamine base)	(قاعدة البيميثامين)
BW 56-72 (trimethoprim)	(ثلاثي ميثوبريم)
CAM-1201 (amodiaquine base)	(قاعدة الأمودياكوين)
CAM-AQ1 (amodiaquine base)	(قاعدة الأمودياكوين)
CI-356 (amopyroquine dihydrochloride)	(ثنائي هيدروكلوريد الأموبيروكين)
CI-501 (cycloguanil embonate)	(إيمونات السيكلوغوانيل)
CI-556 (acedapson)	(أسيدابسون)
CL-13494 (sulfamethoxypyridazine)	(سلفاميتروكسي بيثيلازين)
CN 1115 (quinocide dihydrochloride)	(ثنائي هيدروكلوريد الكينوسيد)
CN-14329-23A (cycloguanil embonate)	(إيمونات سيكلوغوانيل)
DADDS (acedapson)	(أسيدابسون)
DDS (dapson)	(دابسون)
D.R. 16056 Pyrimethamine base)	(قاعدة البيميثامين)

1555 F	(acedapsone)	(اسيدأيسون)
Fourneau 710	(pamaquine analogue)	(مضاهيء الباماكوين)
M 4888	(proguanil hydrochloride)	(هيدروكلوريد البروغوانيل)
M 5913	(chlorproguanil hydrochloride)	(هيدروكلوريد الكلوربروغوانيل)
NSC-3061	(pyrimethamine base)	(قاعدة البيميتامين)
PAM-780	(amopyroquine dihydrochloride)	(ثنائي هيدروكلوريد الأموبروكين)
PAM-1111	(dapson)	(دابسون)
PAM-1165	(acedapsone)	(اسيدأيسون)
1358 R	(dapson)	(دابسون)
Ro 4-4393	(sulfadoxine)	(سلفادكسين)
Ro 5-6846	(pyrimethamine base)	(قاعدة البيميتامين)
2466 R.P.	(dapson)	(دابسون)
2616 R.P.	(sulfadiazine)	(سلفاديازين)
3359 R.P.	(proguanil hydrochloride)	(هيدروكلوريد البروغوانيل)
3377 R.P.	(chloroquine diphosphate and chloroquine sulfate)	(ثنائي فسفات الكلوركوين وسلفات الكلوركوين)
3391 R.P.	(mepacrine dihydrochloride)	(ثنائي هيدروكلوريد الميباكرين)
3394 R.P.	(quinine)	(كينين)
4281 R.P.	(amodiaquine base)	(قاعدة الأمودياكوين)
4516 R.P.	(primaquine diphosphate)	(ثنائي فسفات البريماكوين)
4753 R.P.	(pyrimethamine base)	(قاعدة البيميتامين)
5598 R.P.	(tetracycline)	(تتراسيكلين)
7522 R.P.	(sulfamethoxypyridazine)	(سلفاميتوكسي بيريذازين)
10659 R.P.	(sulfadimethoxine)	(سلفادي ميثوكسين)
11070 R.P.	(sulfolene)	(سلفالين)
13114 R.P.	(sulfadoxine)	(سلفادكسين)
20932 R.P.	(trimethoprim)	(ثلاثي ميثوبريم)

SN 112	(sulfadiazine)	(سلفاديازين)
SN 359	(quinine)	(كينين)
SN 390	(mepacrine dihydrochloride)	(ثنائي هيدروكلوريد الميباكرين)
SN 759	(acedapsone)	(أسيدابسون)
SN 7618	(chloroquine diphosphate)	(ثنائي فسفات الكلوروكين)
SN 10751	(amodiaquine dihydrochloride)	(ثنائي هيدروكلوريد الأمودياكين)
SN 12837	(proguanil hydrochloride)	(هيدروكلوريد البروغوانيل)
SN 13272	(primaquine diphosphate)	(ثنائي فسفات البريماكين)
U-21251	(clindamycin)	(كلينداميسين)
U-28508	(clindamycin)	(كلينداميسين)
Win 214	(chloroquine diphosphate)	(ثنائي فسفات الكلوروكين)
Win 10448	(quinocide dihydrochloride)	(ثنائي هيدروكلوريد الكينوسيد)
WR 0448	(dapsone)	(دابسون)
WR 1543	(mepacrine dihydrochloride)	(ثنائي هيدروكلوريد الميباكرين)
WR 1544	(chloroquine diphosphate)	(ثنائي فسفات الكلوروكين)
WR 2975	(primaquine diphosphate)	(ثنائي فسفات البريماكين)
WR 2976	(quinine)	(كينين)
WR 2977	(amodiaquine dihydrochloride)	(ثنائي هيدروكلوريد الأمودياكين)
WR 2978	(pyrimethamine base)	(قاعدة البيرميثامين)
WR 3091	(proguanil hydrochloride)	(هيدروكلوريد البروغوانيل)
WR 4629	(sulfalene)	(سلفالين)
WR 4835	(amopyroquine dihydrochloride)	(ثنائي هيدروكلوريد الأموبروكين)
WR 5949	(trimethoprim)	(ثلاثي ميثوبريم)
WR 6527	(tetracycline)	(تتراسيكلين)
WR 7557	(sulfadiazine)	(سلفاديازين)
WR 87781	(minocycline)	(مينوسيكليين)

الملحق ٣

التركيبات المعادة لمضادات البسراء

١ - مركبات ٤ - أمينوكينولين

- (أ) الأمودياكين — أقراص تحتوي على ٢٦١ مغ من ثنائي هيدروكلوريد الأمودياكين ثنائي الهيدرات ، وتكافئ ٢٠٠ مغ من قاعدة الأمودياكين
- (ب) الكلوروكين — أقراص تحتوي على ٢٥٠ مغ من ثنائي فوسفات الكلوروكين ، وتكافئ ١٥٠ مغ من قاعدة الكلوروكين
- أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من ثنائي فوسفات الكلوروكين ، وتكافئ ٢٥٠ مغ من قاعدة الكلوروكين
- أقراص تحتوي على ١٣٦ مغ من سلفات الكلوروكين وتكافئ ١٠٠ مغ من قاعدة الكلوروكين
- أقراص تحتوي على ٢٠٤ مغ من سلفات ، وتكافئ ١٥٠ مغ من قاعدة الكلوروكين
- أقراص تحتوي على ٤٠٨ مغ من سلفات الكلوروكين، وتكافئ ٢٠٠ مغ من قاعدة الكلوروكين
- حقن تحتوي على ٥ مل من محلول هيدروكلوريد أو ثنائي فوسفات أو سلفات الكلوروكين بحيث يحتوي كل مل من المحلول على ما يكافئ ٤٠ مغ من قاعدة الكلوروكين

٢ - مركبات ٨ - أمينوكينولين

- (أ) الباماكين — أقراص تحتوي على ١٨ مغ من نازولات الباماكين، وتكافئ ٨ مغ من قاعدة الباماكين

- محافظ (كبسولات) تحتوي على ١٢٥ مغ من سلفات الكينين .
- أمبولات تحتوي على ٥٠٠ مغ من ثنائي هيدروكلوريد الكينين في كل مل من الماء المقطر مرتين .
- أمبولات تحتوي على ٦٠٠ مغ من ثنائي هيدروكلوريد الكينين في ٢ مل من الماء المقطر مرتين .
- أمبولات تحتوي على ١٠٠٠ مغ من ثنائي هيدروكلوريد الكينين في ٢ مل من الماء المقطر مرتين .

٧ - السلفادكسين

- أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفادكسين .
- أمبولات تحتوي على غرام واحد من السلفادكسين في ٤ مل كمحلول للحقن زرقا .

٨ - السلفادكسين / البيهيتامين

- أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفادكسين و ٢٥ مغ من البيهيتامين .
- أمبولات تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفادكسين و ٢٥ مغ من البيهيتامين في ٢.٥ مل كمحلول للحقن زرقا .

٩ - السلفالين / البيهيتامين

- أقراص تحتوي على ٥٠٠ مغ من السلفالين و ٢٥ مغ من البيهيتامين .

١٠ - دابسون / البيهيتامين

- أقراص تحتوي على ١٠٠ مغ من الدابسون و ١٢.٥ مغ من البيهيتامين .

١١ - هراسيكلين

- محافظ (كبسولات) تحتوي على ٢٠٠ أو ٢٥٠ مغ من هيدروكلوريد التتراسيكلين .
- محافظ (كبسولات) تحتوي على ١٠٠ مغ .

دوكسي سيكلين

- أقراص تحتوي على ١٠٨ مغ من هيدروكلوريد
المنوسيكليين ، وتكافئ ١٠٠ مغ من قاعدة
المنوسيكليين
- محافظ (كبسولات) تحتوي على ٥٠٠ مغ من
هيدروكلوريد الليتوميدين .
- محافظ (كبسولات) تحتوي على ١٥٠ مغ .

مينوسيكليين

١٢ - لينكوميسين

كلينداميسين

الملحق ٤

اختبارات الكشف عن وجود مضادات البرداء في السوائل البيولوجية^(١) الكلوروكين

توصّل برودي وزملاؤه (١٩٤٧)^(٢) إلى طريقة للاستخلاص المتدريج لتقدير الكلوروكين في سوائل الجسم .

- محلول معياري من الكلوروكين ١٠٠ مغ / ل : يذاب ١٦١ مغ من ملح ثنائي الفسفات في لتر من محلول يد كل HCl (١٠٠ مول / ل). وهذا المحلول ثابت إذا تم تخزينه في الثلاجة. وتحتضر الحامضات المعوية للمعمل اليومي بالتخفيف بمحلول يد كل HCl (١٠٠ مول / ل).
- محلول هيدروكسيد الصوديوم / ص أ يد $NaOH$ (١٠٠ مول / ل).
- هيتان : نوعية من الهيتان منقاة بالغسيل تباعا بمحلول ص أ يد $NaOH$ (١٠٠ مول / ل) ثم يد كل HCl (١٠٠ مول / ل) ثم بالماء
- كحول إيثيلي مطلق
- حمض الهيدروكلوريك، يد كل HCl (١٠٠ مول / ل)
- ص أ يد $NaOH$ ٥٠٠ مول / ل : ويجب معادلة ميليلتر واحد من هذا المحلول بمقدار ٥ ميليلتر من محلول يد كل HCl السابق ذكره (١٠٠ مول / ل).
- محلول داريء buffer ذو رقم هيدروجيني $PH ٩.٥$: يضاف ٥ أحجام من حمض البوريك (١٠٠ مول / ل) في محلول كلوريد البوتاسيوم بركل KCl (١٠٠ مول / ل) إلى ٢٢٢ حجم من ص أ يد $NaOH$ (١٠٠ مول / ل) . وعند التخفيف كما هو وارد في طريقة العمل ، وبعد إضافة كاشف السيستين يجب أن تكون قيمة الرقم الهيدروجيني

(١) يمكن استخدام الطرق القلوية في هذا الملحق إما مبدئياً أو في غير جهاز مجهز جيداً . ولم تذكر هنا بالتفصيل الاختبارات الأخرى التي تحتاج إلى تجهيزات متخصصة ومتطورة جداً .

(٢) قام ملك تشيولي وزملاؤه بنشر تفصيل لهذه الطريقة (١٩٥٦) .

(الباهام) PH الناتج ما بين ٩.٤ و ٩.٦ . ويجب التحقق من هذا الرقم بالقياس المباشر.

كشاف السستين (٥٠ غ / ل) : يذاب ١٠٠٠ مغ من هيدروكلوريد السستين في ٢٠ مل من الماء ثم يعادل هذا المحلول بإضافة ٨ مل من محلول ص أ يد NaOH (١٠ مول / ل) . وينبغي تحضير هذا الكاشف أولاً بأول يوميا ومعادلته قبل استعماله مباشرة .

الطريقة

- (١) أضف ١ - ١٠ مل من عينة السائل البيولوجي (محببة على كمية من الكلوروكين تصل إلى ١ ميكرو غرام) وحجما مساويا من ص أ يد NaOH (١٠ مول / لتر) إلى ٢٠ مل من الهيتان في زجاجة ذات غطاء زجاجي محكم سعتها ٦٠ مل .
- (٢) رجّ لمدة ٣٠ دقيقة . اسمح للطبقات أن تنفصل ، واستخدم المنبلة إذا استلزم الأمر .
- (٣) أضف ٨ نقط من الكحول واغسلها مع طبقة الهيتان بحيث لا تتأثر الطبقة المائية .
- (٤) انقل الهيتان إلى زجاجة ذات غطاء زجاجي محكم سعتها ١٢٥ مل ، وأضف ضعف حجمه تقريبا من محلول ص أ يد NaOH (١٠ مول / ل) ثم رجّ لمدة ٥ دقائق .
- (٥) بعد استقرار الطبقات أضف ٨ نقط من الكحول للهيتان وامزج كما سبق وصفه ، ثم انقل الطبقة المائية بالشلط .
- (٦) كرر الفسيل بمحلول ص أ يد NaOH (١٠ مول / لتر) وأضف ٥ نقط من الكحول ثم انقل ٢٠ مل من الهيتان إلى زجاجة ذات سعة ٦٠ مل وتحتوي على ٦ مل من محلول يد كل HCl (١٠ مول / لتر) .
- (٧) رجّ لمدة ٣ دقائق ثم أدر المحلول بالمنبلة لمدة دقيقتين .
- (٨) انقل ٥ مل من طبقة الحمض إلى أنبوبة مقياس التآقي fluorometer محببة على ١ مل من محلول ص أ يد NaOH (٥٠ مول / لتر) و ٥٠ مل من المحلول الناريء buffer . أضف ٥٠ مل من كاشف السستين ثم امزجها كلها .
- (٩) عرض عينة للمقارنة تحتوي على ماء بدلا من المصورة (البلازما) أو البول بنفس الخطوات السابقة .

حضر محاليل عيارية بإضافة كميات معلومة من النواة مذابة في ٥ مل من محلول يد كل HCl (١٠ مول / ل) إلى ١ مل من محلول NaOH (٥٠ مول / ل) و ٥٠ مل من المحلول الناريء buffer في أنابيب جهاز قياس التآقي ، وأضف ٥٠ مل

من كاشف السيسيتين في كل أنبوبة . استخدم نموذجاً مكوناً من محلول الحمض والقاعدة والسيسيتين الكاشف لضبط جهاز التألق على الصفر . بعد مرور ثلاثين دقيقة مرر الأشعة فوق البنفسجية في كل الأنابيب كما هو مبين فيما بعد .

تتم شدة التألق في العينات المتألقة باستخدام جهاز كولمان لقياس التألق الطيفي Photofluorometer ومرشحات من نوع كولمان B1S PC1 . ويمكن التحقق من حساسية الجهاز باستخدام الكينين ، حيث أن المحاليل العريضة المشعة يمكن أن تفقد تألقها بالتعرض المتكرر للأشعة فوق البنفسجية لقياس التألق الطيفي .

ويجرى تشيع مركبات ٤ — أمينوكينولين في جهاز إشعاع ذي تركيب بسيط باستخدام مصباح هلال الزئبق H-4 كمصدر للضوء . وتوضع العينات في حامل دائري يحيط بالمصباح بحيث يكون بعد كل العينات عن المصباح متساوياً . وتعرض العينات للإشعاع لمدة ٣ ساعات ، وتستخدم مروحة للحفاظ على درجة حرارة المحاليل أقل من ٣٥° س أثناء التشيع .

وقد وضعت اختبارات ميدانية بسيطة للتمييز النوعي للكلوروكين في البول .

أ — اختبار ويلسون وإديسون (١٩٥٤)

الكواشف

كلوريد الزئبق	(ز كل $HgCl_2$)	٦٧٥ غ
يوديد البوتاسيوم	(يوي KI)	٢٥٠٠ غ
ماء مقطر		٥٠٠ مل

الطريقة

- (١) أذب كلوريد الزئبق في ٣٧٥ مل ، ويوديد البوتاسيوم في ١٠٠ مل من الماء المقطر . صب المحلول الأول في الثاني مع رج الوعاء المبتذل ، وأكمل الحجم إلى ٥٠٠ مل بالماء . يعرف هذا المحلول باسم كاشف ماير — تاننت .
- (٢) أضف عدة نقط من هذا الكاشف إلى ٥ مل من البول البارد في أنبوبة اختبار (يساعد تبريد العينة في التلاجة لمدة ٣٠ دقيقة قبل الاختبار على زيادة حساسيته) .

- (٣) يدل ظهور عكارة بيضاء تنقشع بالتسخين وتظهر مرة أخرى بالتبريد على وجود الكلوروكين في العينة . وإذا زاد التعكر بالتسخين يحتمل وجود ألبيومين .
- (٤) إذا اشتبه في وجود ألبيومين يغلى البول ويرشح ثم يبرد في ثلاثة قبل إضافة كاشف ماير — تانهايت .

يعطى هذا الاختبار نتيجة إيجابية في خلال ١٢ ساعة من تعاطي جرعة واحدة من قاعلة الكلوروكين بالفم ويستمر إيجابيا في معظم الأشخاص لمدة ٥ - ٦ أيام . ويدل هذا الاختبار على تركيز من الكلوروكين في البول يبلغ ٤ - ١٠ مغ / ١٠٠ مل أو أكثر . ويمكن أن تعطي الأدوية القاعدية الأخرى نتيجة إيجابية لهذا الاختبار وتشمل هذه الأدوية الكينين والبروماكين والكودين والإندرين والبيدين .

ب — اختبار ليليجفيلد وكورتمان (١٩٧٠)

يعتمد هذا الاختبار على طبقة غير منشورة صممها و . أ . ديل و أ . ج . غلازكو لتعيين الأمودياكين ، ويمكن استخدامها في الكشف عن هذا الدواء أيضا .

الكواشف

مسحوق يوسين ٥٠ مغ
كلوروفورم (كاشف) ١٠٠ مل
حمض الهيدروكلوريك يد كل HCl (مول واحد / ل)

الطريقة

- (١) أضف الـ ٥٠ مغ يوسين إلى ١٠٠ مل كلوروفورم ومل واحد من محلول يد كل HCl (مول واحد / ل) في قمع فاصل ذي سداد زجاجي محكم .
- (٢) رجّ رجلا خفيفا لمدة دقائق حتى يكتسب الكلوروفورم لونا أصفر غفيفا .
- (٣) أفصل طبقة الكلوروفورم واحفظها في زجاجة جافة بنية اللون وذات غطاء زجاجي محكم إحكاماً شديدا لبعض اللحظات .
- (٤) أضف ١٠ قط من محلول الكلوروفورم إلى ٢ مل من البول في أنبوبة اختبار وامزج مزجا شديدا بضع لحظات .
- (٥) يستدل على وجود الكلوروكين في البول بالتغير في لون طبقة الكلوروفورم من الأصفر الفاتح إلى الأحمر البنفسجي .

يكون الاختبار إيجابيا بعد تعاطي جرعة صغيرة للبالغين تقدر بحوالي ١٥٠ مغ من قاعدة الكلوروكين ، ويمكن استعماله في حالة عينات البول التي لاتصفو بعد الغليان والترشيح . وبالنسبة لجرعات قدرها ٥ مغ من قاعدة الكلوروكين لكل كغ من وزن الجسم يمكن الاعتماد على هذا الاختبار لمدة تصل إلى ٤٨ ساعة بعد تعاطي الدواء .

جـ - اختبار هاسكين

الكواشف

محلول هيدروكسيد الصوديوم (ص أ يد NaOH) (١٠٠ غ / ل) .
كلوروفورم أو ثنائي كلوريد الاثيلين المنقى .

محلول المثيل البريتقالي (يتم تحضيره بإذابة ٠.١ غ من المثيل البريتقالي الكاشف في ١٠٠ مل من محلول حمض البوريك ٥ %) . يرج الخلوط لعدة ساعات أو طوال الليل ثم يرشح . ويستخدم المحلول المرشح الصافي ككاشف . وفي حالة تكون راسب فإنه يمكن إزالته بالترشيح دون أن يفقد فاعليته . ويكون هذا المحلول الكاشف ثابتا لبعض الوقت .

الطريقة

- (١) ضع ١ مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم و ٥ مل من الكلوروفورم في أنبوبة اختبار تحتوي على ٥ مل من البول .
- (٢) سد الأنبوبة ورجها لمدة دقيقة واحدة . افصل الطبقات (ربما يلزم استعمال المنبذة) .
- (٣) مصّ الطبقة العلوية وانقل الكلوروفورم بمرص إلى أنبوبة نظيفة .
- (٤) أضف ٥.٠ مل من محلول المثيل البريتقالي إلى الكلوروفورم . سد الأنبوبة ورجها لمدة ٢٠ ثانية . انتظر حتى تنفصل الطبقات .

يظهر البول المحتوي على ٠.٢ مغ من الكلوروكين لكل ١٠٠ مل تفاعلا يمكن ملاحظته . وتمطي كمية من الكلوروكين تبلغ ٥.٠ مغ / ١٠٠ مل لونا أصفر واضحا ، بينما تعطي الكمية ١.٠ مغ / ١٠٠ مل لونا أصفر شديدا . ويصبح هذا الاختبار إيجابيا في خلال ٤ - ٥ ساعات بعد تعاطي جرعة واحدة من قاعدة الكلوروكين مقدارها ٣٠٠ مغ . ويستمر إيجابيا لمدة ٤ - ٥ أيام ثم تقل شدته ببطء حتى لا يمكن تمييزه عن اللون الأصلي في اليوم العاشر .

الأمودياكين

يمكن قياس الأمودياكين في سوائل الجسم بطريقة التآلق لتريتيولم وزملائه (١٩٧٤) .

الكواشف

- ١ ، ٢ — ثنائي كلورو إيثان المتقى لاستخدامه في قياس التآلق بفصله المتتالي بمحلول هيدروكسيد الصوديوم (مول / ل) وحض الهيدروكلوريك (مول / ل) والماء المقطر .
- محلول البورات الناريء buffer ويحتوي على ٦ أجزاء من محلول ص أ يد NaOH (٠.٦ مول / لتر) و ٥ أجزاء من محلول حمض البوريك (٠.٦ مول / ل) في محلول كلوريد البوتاسيوم KCl (٠.٦ مول / ل) .
- محلول فسفات البوتاسيوم وحيد الهيدروجين (٥٠٠ غ / ل) .
- يد كل HCl (١٠ مول / ل) .
- هيدروكلوريد الأمودياكين ثنائي القيمة النقي لتحضير محلول عياري .

الطريقة

- (١) لتحليل مصبل الدم بجمع الدم بدون مضاد للتخثر . ولتعيين التركيز داخل الكريات الحمر تستخدم أنابيب محتوية على أكسالات الصوديوم .
- (٢) يعرض الدم بجميع محتوياته للتنبيد centrifuge ، وتفصل المصورة (البلازما) والرم الأصفر ، ثم تخفف الكريات الحمر المتجمعة بنسبة ١ إلى ١ بالماء المقطر لتسهيل استعمالها .
- (٣) ضغ ٢ مل من مصبل الدم (كما هو أو مضافا إليه الأكسالات) أو من الكريات الحمر الخفيفة في أنبوبة مخروطية لها غطاء زجاجي محكم سعتها ١٥ مل .
- (٤) أضف ٠.٢ مل من محلول فسفات البوتاسيوم وخيد الهيدروجين يوهيد فو ٣ (K_2HPO_3) .
- (٥) أضف ١٠ مل من ١ ، ٢ — ثنائي كلورو إيثان وحرك الخليط باستخدام هزاز آلي لمدة ٣٠ دقيقة في درجة الحرارة العادية .
- (٦) عرّض الخليط للتنبيد centrifuge بقوة ١٥٠٠ لمدة ١٠ دقائق في درجة الحرارة العادية .
- (٧) استبعد الطبقة العلوية للمصورة (البلازما) وأي مادة شبه صلبة ربما تكون قد تكونت فوق طبقة ثنائي كلورو إيثان السفلية .

(٨) أنقل ٨ مل من طبقة ١ ، ٢ — ثنائي كلورو إيثان إلى أنبوبة مخروطية سعة ١٥ مل تحتوي على ٣ مل من محلول يد كل HCl (١.١ مول / ل) ورجعها في درجة الحرارة العادية لمدة ١٥ دقيقة .

(٩) انتظر حتى تنفصل الطبقتان ، ثم انقل ٢ مل من الطبقة الحمضية العلوية إلى أنبوبة اختبار تحتوي على ١ مل من محلول البورات الناريء buffer . (ينبغي أن يكون باهاء PH الخليط الناتج ٩.٥) .

(١٠) سدّ الأنبوبة بغطاء زجاجي أو رخامي غير محكم واتركها في حمام مائي يغلي لمدة ٣٠ دقيقة .

(١١) ارفع الأنبوبة من الحمام المائي واتركها في درجة الحرارة العادية لمدة ٢٠ دقيقة .

(١٢) انقل ٢ مل إلى جفنة من الكوارتز ، وقس التآلق المنبعث بمقياس التآلق الطيفي عند ٣٩٠ نانومتر مستخدماً طول موجة منشط يبلغ ٢٥٠ نانومتر .

(١٣) ارسم منحنيات معايرة بعد إضافة كميات معلومة من الأمودياكين إلى عينات من مصلى الدم أو الكهات الحمر المكسدة . يقع الحد الأدنى لخطوط المنحنيات في نطاق التركيز ٥٠ ميكرو غرام / ل . (لا يعرف شيء عن طبيعة مشتقات الأمودياكين المتألفة التي تتجم عن التسخين في المحلول القلوي أثناء إجراء هذا الاختبار) .

الكيتين

يمكن الكشف عن الكيتين في البول باستخدام كاشف ماير — تانته الذي سبق وصفه تحت « الكلوروكين » .

كاشف ماير — تانته

كلوريد الزئبق ز كل $HgCl_2$ ٦.٧٥ غ

يوديد البوتاسيوم يو ي KI ٢٥.٠ غ

ماء مقطر ٥٠٠ مل

الطريقة

(١) ضع كمية من البول الراقق في أنبوتي اختبار (يجب رج البول المكر مع كيسيلاجورز ثم ترشيحه) .

(٢) أضف عدة نقط من حمض الخليك إلى إحدى الأنبوتين .

(٣) أضف عدة نقط من الكاشف إلى كل من الأنبوبتين .

التفسير

(١) إذا بقيت محتويات كل من الأنبوبتين صافية يعتبر الاختبار سليماً .
(٢) إذا تكونت عكارة في كل من الأنبوبتين يَحتمل وجود الكينين . ويمكن التأكد من وجود الكينين باختفاء العكارة عند غلي البول الحمض في أنبوبة الاختبار رقم ٢ . وإذا بقي البول عكراً بعد الغليان يَحتمل وجود ألومين . رشح لإزالة الألومين ؛ يترسب الكينين بانخفاض درجة حرارة الرشاحة .

(٣) إذا تكونت العكارة في الأنبوبة التي أُضيف إليها الحمض يستنتج وجود الكينين أو الألومين أو كليهما . للتحقق من وجود الكينين ، يغلى المحلول ويرشح ساخناً كما ذكر في الخطوة رقم ٢ . والرواسب المنسوبة إلى كل من الكينين والألومين تظهر مباشرة . وفي بعض الأحيان تتكون العكارة ببطء في الأنبوبة التي يوجد بها الحمض ، وعندئذ يمكن استبعاد وجود كل من الكينين والألومين . ويمكن لفرض الاختيار تجاهل الرواسب التي تظهر متأخرة .

والطريقة التالية لتحسين الكينين في المصورة (البلازما) أو البول وصفها هال وزملاؤه (١٩٧٣) ، وهي مبنية على طريقة الاستخلاص بواسطة البنزين لبرودي وزملائه (١٩٤٧) . وفي هذه الطريقة يتم قياس الكينين نفسه وليس مستقبلاته .

الكواشف

محلول هيدروكسيد الصوديوم ص أ يد NaOH (١٠٠ مول / ل) .
بنزين من نوعية كواشف التحليل .

حمض الكبريتيك يد ك ب H_2SO_4 (١٠٠ مول / ل) .

يلوب ثنائي هيدروكلوريد الكينين بسهولة في الماء البارد ويكون محلولاً ثابتاً . كما أن ١٢٥ مغ من الملح يكالء ١٠٠ مغ من القاعدة . ويمكن تخفيف المحلول المختزن الذي يحتوي على ١٢٥ مغ في ١٠٠ مل ماء بمصورة (بلازما) أو بول تم الحصول عليها حديثاً ليكونا المحلولين العياريين المكونين في الخطوتين (٧) و (٨) من الطريقة التالية .

الطريقة

- (١) أضف ٥.٠ مل من المصورة (البلازما) إلى ١.٠ مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم (١.٠ مول / ل) نقطة فنقطة مع الرج .
- (٢) ثم أضف ٧.٥ مل من البنزين مع استمرار الرج لمدة ٥ دقائق .
- (٣) عرض المحلول للتبديد centrifuge بسرعة ٣٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ١٠ دقائق .
- (٤) انقل ٥ مل من طبقة البنزين العلوية إلى أنبوبة أخرى .
- (٥) أضف ٥ مل من حمض الكبريتيك (١٠.٥ مول / ل) ورج الخليط بقوة لمدة ٥ دقائق .
- (٦) استبعد طبقة البنزين واستخدم الطبقة المتبقية لقياسات الكينين .
- (٧) كرر القياسات مرتين باستخدام مقياس التألق الطيفي عند طول موجة منشط ٣٥٠ نانومتر ، وطول موجة تألقي ٤٥٠ نانومتر . استخدم ٣ من محاليل البلازما المعيارية حديثة التحضير التي تحتوي على ٢.٥ و ٥.٠ و ٧.٥ مغ / ل من قاعدة الكينين ومحلول بلازما للمقارنة خاليا من الدواء لكل مجموعة من القياسات .
- (٨) عند تعيين تركيز الكينين في البول تتبع نفس الطريقة مع استخدام محاليل عيارية تحتوي على ٢.٥ و ١٠ و ٢٠ مغ / ل من قاعدة الكينين ومحلول بول للمقارنة خال من الدواء .

المبياكين

يوصى باستخدام طريقة الاستخلاص الواحد لبرودي وزملائه (١٩٤٧) لتقدير تركيز المبياكين في سوائل الجسم . وقد عدل هذا الاختبار كي يستعمل للكشف عن المبياكين في البول .

- (١) أضف ١ ميليلتر من محلول بيكربونات البوتاسيوم المشنع إلى ١٠ ميليلتر بول موضوعة في أنبوبة اختبار .
- (٢) أضف ٢.٥ ميليلتر من الكحول الإيثيلي للبول الثقلي alkaliized .
- (٣) رج بشدة واترك الخليط جانباً لمدة دقائق حتى ينفصل الكحول الإيثيلي .
- (٤) اختبر الخليط بالأشعة فوق البنفسجية للكشف عن وجود تألق أصفر في الطبقة الكحولية .

البروغوانيل

استحدثت جاج ، وروز (١٩٤٦) اختبارا بسيطا للكشف عن البروغوانيل في البول .

الكواشف

— كميّات النحاس الكاشف التحليلي ٥٠٠ مغ ، وكلوريد الأمونيوم الكاشف التحليلي ٣٣٠ مغ ، في ١٠٠ مل من الماء المقطر .

— ثنائي إيثيل ثنائي ثيوكربامات الصوديوم : از . ٪ محلول مائي (لا يحفظ هذا المحلول أكثر من أسبوعين) .

— هيدروكسيد الصوديوم (١٠ مول / ل) .

— بنزين ، يمكن استخدام البنزين التجري بعد تقطيره .

الطريقة

(١) اخلط ٢ مل من البول ، و ١ مل من النحاس الكاشف ، و ١ مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم في أنبوبة ذات سدادة واثرك اخلط بضع دقائق .

(٢) أضف ٥ مل من البنزين ورج لمدة دقيقتين . انقل طبقة البنزين أو أسحبها بالمص وضعها في أنبوبة أخرى ، واغسلها باستخدام ١ مل من الماء ثم انقلها إلى أنبوبة ثالثة .

(٣) رج مع ١ مل من محلول ثنائي إيثيل ثنائي ثيوكربامات الصوديوم لمدة دقيقة واحدة . تعتبر شدة اللون الأصفر الذهبي الناتج مقياسا لكمية البروغوانيل بالمقارنة بمجموعة من المحاليل المعيارية المحضرة سلفا .

البيريثامين

في ظل المجرعات الموصى بها بالنسبة للبيريثامين يكون تركيز الدواء في المصورة (البلازما) والبول ضئيلا مما يستلزم استخدام إمكانيات تحليلية متخصصة لتحسينه كمالها . وكان جونز وكينج (١٩٦٨) قد وضعوا طريقة سهلة نسبيا للتحليل التوحي للبول باستخدام استشراب الطبقة الرقيقة . أما استشراب الغاز أو السائل العالي الضغط فيستخدم في التحليل الكمي (جونز وأوفنل ، ١٩٧٩) . وتعتبر المقايسة الحيوية التي وصفها ريتشارد ومايلس (١٩٧٩) ذات فائدة خاصة لأنها توفر قياسا مباشرا لدرجة نشاط البيريثامين ضد الأطوار اللاجنسية للمتصورة المنجلية في البلازما (الشكل ٢٠ بالصفحة ١٠٤) .

البريكاكين

يترتب على سرعة تخلص الجسم من البريكاكين والجراثيم الصغيرة المستخدمة من الدواء ضرورة استعمال طرق مخفية متطورة مثل استشراب الغاز وقياس الكتلة الطيفي لتعيين تركيزات الدواء في البلازما : وحيث إن هذه الطرق لا تتوافر إلا في المختبرات المتخصصة فلن نورد هنا تفاصيلها الفنية :

السلفوناميدات والسلفونات

(أ) السلفوناميدات

يمكن تعيين تركيزات السلفوناميدات الحرة أو المؤسلة سواء في البول أو الحسرة (البلازما) باستخدام طريقة براتون - مارشال (١٩٣٩) .

الكواشف

- محلول من ١٠٠ مغ من ثنائي هيدروكلوريد إيثيل داي أمين - ن (١) - نافثيل النقي في ١٠٠ مل من الماء (يحفظ هذا الكاشف في زجاجة داكنة اللون) .
 - محلول مائي من نترات الصوديوم (١ غ / ل) .
 - محلول من ١٥ غ من ثلاثي كلورو حمض الجليك في ١٠٠ مل من الماء .
 - محلول صابونين (٥٠ غ / ل) .
 - حمض الهيدروكلوريك يد كل HCl (٤ مول / ل) .
 - سلفامات الأمونيوم ، ٥٠ غ / ١٠٠ مل ماء .
 - محلول مختزن من السلفانيلاميد (أو أي سلفوناميد مرجعي) ، ٢٠٠ مغ / ل .
- أولا : طريقة لتحليل الدم

- (١) حضّر محاليل عيارية من محلول السلفوناميد المختزن وذلك بإضافة ٥ مل و ٢٥٠ مل و ١ مل إلى ١٨ مل من محلول ثلاثي كلورو حمض الجليك ١٥ ٪ ، وتخفيف الحجم إلى ١٠٠ مل . وسوف تكون التركيزات الناتجة هي ١ مغ و ٥٠ مغ و ٢٠٠ مغ من السلفوناميد في ١٠٠ مل .
- (٢) خفف ٢ مل من الدم المضاف إليه أكسالات بإضافة ٣٠ مل من محلول الصابونين .

- (٣) بعد ترك الدم جانباً لمدة ٢ - ٣ دقائق قم بترسيبه بإضافة ٨ مل من محلول ثلاثي كلورو حمض الخليك ثم رشحه .
- (٤) أضف إلى ١٠ مل من الرشاحة ١ مل من محلول تريت الصوديوم ، واترك الخليط جانباً لمدة ٣ دقائق .
- (٥) أضف ١ مل من محلول السلفامات واطركه جانباً لمدة دقيقتين .
- (٦) أضف ١ مل من محلول ثنائي هيدروكلوريد إيثيلين داي أمين ن - (١ - نافثيل) .
- (٧) قارن اللون الأحمر الأرجواني الناتج عن التفاعل باستخدام مقياس لوني مناسب بلون المحلول العياري . وتمطي هذه المقارنة قيمة السلفوناميد الحر في العينة (يبقى هذا اللون ثابتاً لمدة تصل إلى ساعة واحدة) .
- (٨) أضف ٥٠ مل من محلول يد كل HCl (٤ مول / ل) إلى ١٠ مل من الرشاحة وسخن في حمام مائي عند درجة الغليان لمدة ساعة ، وبرد ثم أكمل الحجم إلى ١٠٠ مل .
- (٩) كرر الخطوات من (٤) إلى (٧) للحصول على القيمة الكلية للسلفوناميد .
- ويمكن في حالة استخدام مقياس كهربائي لوني تخفيف الدم بنسبة ١ : ٥٠ أو ١ : ١٠٠ بالماء المقطر . وليس هناك داع لاستخدام محلول الصابونين . ويضاف محلول ثلاثي كلورو حمض الخليك في حجم يمثل ١/٥ حجم المزيج النهائي . ويسر هذا تعيين الدواء في عينات صغيرة من الدم تصل إلى ٠.١ أو ٠.٢ مل . وينتهي استخدام مرشح مناسب في مقياس اللون ، حيث ان طول الموجة لأقصى امتصاص ضوئي بالنسبة لصبغة الأزو هو ٥٤٥ نانومتر .
- ثانياً : طريقة لتحليل البزل (طريقة براتون - مارشال)
- (١) أضف إلى ٥٠ مل من البزل ٥ مل من محلول يد كل HCl (٤ مول / ل) ثم خفف إلى ١٠٠ مل .
- (٢) باستخدام كميات كل منها ١٠ مل اتبع الخطوات من (٤) إلى (٧) المذكورة في الطريقة الخاصة بالدم لتعيين كمية السلفوناميد الحر .
- (٣) إغل ١٠ مل من البول الحمض المخفف (الخطوة (١) أعلاه) ثم أكمل كما في الخطوتين (٨) و (٩) بطريقة تحليل الدم ، وذلك لتعيين تراكيزات السلفوناميد الكلي (أي بما في ذلك المركب المؤسئل) .

في حالة احتواء البول على بروتين اتبع الخطوة (١) من هذه الطريقة ثم رسب البروتين بإضافة ثلاثي كلورو حمض الخليك كما في الخطوة (٣) من طريقة تحليل في الدم قبل استكمال باقي الخطوات . وقد نشر بعض الكتاب تعديلات تتعلق بسلفوناميدات معينة . ولكن يمكن تطبيق طريقة براتون — مارشال الأساسية على كل السلفوناميدات ذات الاستعمال العام . (وإذا ثبت أن البول يحتوي على أكثر من ١٠ — ٢٠ مغ من السلفوناميد في اللتر ينبغي تخفيفه أولاً لخفض تركيز الدواء إلى هذا المستوى ثم تجرى نفس الطريقة باستخدام البول المخفف) .

ثالثاً : طريقة لتحليل البول (اخبار ليفين)

هذا اختبار مبدائي بسيط للكشف عن السلفوناميدات في البول .

الكواشف

- منشفة ورقية أو شرائط من ورق الصحف الخالي من الكتابة .
- حمض الهيدروكلوريك ، يد كل HCl (٣ مول / ل) .

الطريقة

(١) ضع نقطة أو نقطتين من البول على شريط من ورق الصحف الخالي من الكتابة أو المنشفة الورقية .

(٢) أضف نقطة صغيرة من محلول يد كل HCl (٣ مول / ل) في مركز المنطقة المبللة. ويحدث الظهور الفوري للون بين الأصفر والبرتقالي على وجود أحد مركبات السلفوناميد. ويصح الاختبار إيجابياً عادة بعد ساعة من تناول السلفوناميد ، ويستمر كذلك لمدة ٣ أيام. ملحوظة: لا يمكن استخدام الورق الخاص بالعمليات الورقية أو ورق الترشيح

ب — السلفونات

يمكن بالطريقة التالية التي وصفها جلازكو وزملائه (١٩٦٨) قياس كميات ضعيفة (بالمكروغرام) من الدابسون في المصورة (البلازما) أو البول .

الكواشف

- هيدروكسيد الصوديوم ص أ يد $NaOH$ (١ مول / ل) .
- ١ ، ٢ — ثنائي كلورو إيثان .

محض الهيدروكلوريك هذا كل HCl (١ مول / ل) .

ثلاثي: سترات الصوديوم (١ مول / ل) .

مخصلات الأثيل

سلفات الصوديوم الامائية

ديابسون نقي لتحضير محاليل عالية مائية

أولاً : طريقة لتحليل المصورة (البلازما)

(١) انقل ١ - ٣ مل من المصورة (البلازما) إلى أنابيب تنبيذ centrifuge مخروطية الشكل ذات سدادات زجاجية ، سعتها ١٢ مل .

(٢) أضف ١٠ مل من محلول من أ يد $NaOH$ (١٠-٢٠ فول / ل) لكل ١ مل من البلازما و ٧ مل من ١ ، ٢ ثنائي كلورو إيثان .

(٣) سد الأنابيب وهزها آلياً لمدة ٥ دقيقة ثم عرضها للتنبيد centrifuge لمدة قصيرة وذلك لفصل طبقات المذيب .

(٤) انقل ٦ مل من طبقة ال ١ ، ٢ - ثنائي كلورو إيثان إلى أنبوبة تنبيذ centrifuge نظيفة تحتوي على ٢٠ مل من محلول يد كل HCl (١ مول / ل) .

(٥) سد الأنبوبة وهزها لمدة ٥ دقائق ثم عرضها للتنبيد centrifuge .

(٦) انقل ٢ مل من الطبقة الحمضية وأضفها إلى ١ مل من محلول ثلاثي سترات الصوديوم (١٠٠ مل / ل) في أنبوبة اختبار ١٢ × ١٠٠ مم ذات سدادة زجاجية .

(٧) أضف ٢ مل من مخلات الإثيل ، وهز لمدة ٥ دقائق ، ثم نبذ centrifuge لفصل الطبقات .

(٨) انقل ما يمكن نقله من طبقة المذيب العضوي إلى أنبوبة اختبار نظيفة ثم أضف ببطء غراماً واحداً من سلفات الصوديوم الامائية مع التحريك السريع لمنع تكثف الملح .

(٩) سد الأنبوبة وحركها آلياً لمدة دقائق للتأكد من إزالة كل الماء من مخلات الإثيل .

(١٠) صب المحلول في جفينة من الكوارتز وقارن الناتج عند طول الموجة ٣٤٠ نانومتر بمحلول غيارى مائي عند طول موجة منشط ٢٩٧ نانومتر . وهكذا يمكن

تحسين تراكيزات من الديابسون تصل إلى حوالي ٣ مغ / ل .

ثانياً : طريقة لتحليل البول

في هذه الحالة تكون هناك حاجة إلى الكواشف الإضافية التالية :-

- ثيوسلفات الصوديوم (ص ٢٠ ك ب ٢ أ) $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$.

- حمض الهيدروكلوريك يد كل HCl (٦ مول / ل) .
— هيدروكسيد الصوديوم ص أ يد NaOH (٥٠٠ غرام / ل) .

الطريقة

- (١) أضف ١٠٠ مغ من تيوسلفات الصوديوم و ٥٠ مل من محلول يد كل HCl (٦ مول / ل) إلى ١ مل من البول في أنبوبة تنبيذ centrifuge ذات سداة زجاجية سعتها ١٢ مل .
(٢) سخن في حمام مائي عند درجة الغليان لمدة ساعة .
(٣) بعد التبيد إلى درجة الحرارة العادية أضف ٢٠ مل من محلول ص أ يد NaOH (٥٠٠ غ / ل) .
(٤) استخلص النابسون بالرج مع ٦ مل من ١ ، ٢ — ثنائي كلورو إيثان .
(٥) افصل الطبقات بالتنبيد centrifuge ثم انقل ٥ مل من محلول الـ ١ ، ٢ ثنائي كلورو إيثان إلى أنبوبة مخروطية نظيفة .
(٦) أضف ٣ مل من محلول يد كل HCl (١ مول / ل) وحرك لمدة ٥ دقائق .
(٧) انقل ٢ مل من الطبقة الحمضية إلى أنبوبة اختبار ١٢ × ١٠٠ مم ، ثم أضف ١ مل من محلول ثلاثي سترات الصوديوم (١ مول / ل) .
(٨) أضف ٢ مل من خللات الإيثيل وحركه . أكمل كما في الخطوات (٨) و (٩) بطريقة تحليل الدم مستخدما محاليل دابسون مجهزة في البول بدلا من المحاليل المائية .

التوليفات الدوائية معآزرة المفعول

انظر المركبات الفرادية . لتحسين التركيزات المتناهية في الصغر لبعض هذه المركبات ، ولا سيما في حالة استخدامها كتركيبات مستخرجة ، يلزم استعمال طريقة استشراب chromatography السائل عالي الضغط أو طرق كيميائية أخرى متطورة .

الملحق •

إجراءات تقييم استجابة طفيليات اليرداء

للأدوية في الجسم الحي (1) *in vivo*

الخطوة الأولى في تقييم الاستجابة للأدوية هي جمع معلومات أساسية عن حساسية المتصورة المنجلية *P. falciparum* للكلوروكين ، ليس فقط في المواقع التي وجدت منها تقارير عن مقاومة مشتبه فيها ، ولكن أيضا في المناطق التي ينتشر فيها هذا الطفيل وتبدو فيها الاستجابة للدواء طبيعية . وهناك عدة اختبارات متاحة . ولكن عند اختيار الاختبار المناسب ينبغي أن تؤخذ في الاعتبار درجة مناعة الأشخاص الذين سيتم اختبارهم ، وحالتهم السريرية *clinical* والمدة التي يمكن متابعتهم خلالها . وهناك عامل آخر لابد من أخذه في الحسبان وهو الحالة الويضية المحلية التي تحدد احتمال إصابة الأشخاص مرة أخرى أثناء فترة الملاحظة . والاختبارات المتاحة هي :

- (١) الاختبار الميداني المعياري لمنظمة الصحة العالمية ، ويتمثل في إعطاء ٢٥ مغ من الكلوروكين قاعبة لكل كيلوغرام من وزن الجسم على مدى ثلاثة أيام مع فترة ملاحظة تبلغ سبعة أيام . (ويشار لهذا الاختبار في بعض الأحيان « باختبار الأيام السبعة » .)
- (٢) نفس الاختبار مع فترة ملاحظة تمتد حتى ٢٨ يوما . ويعرف هذا الاختبار « بالاختبار الممتد » .
- (٣) اختبار الجرعة الواحدة أو « الاختبار البديل » ويتمثل في إعطاء ١٠ مغ من الكلوروكين قاعبة لكل كيلوغرام من وزن الجسم . ويمكن تطبيق هذا الاختبار في الحالات الآتية :
 - (أ) إذا لم يتحسن لأي سبب من الأسباب استمرار العلاج لمدة ٣ أيام
 - (ب) في مناطق التوطن الشديد حيث تعتبر هذه الجرعة الواحدة من الكلوروكين هي الشكل المعياري للعلاج ، وذلك نتيجة لارتفاع درجة المناعة لدى السكان .

(١) من سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٥٢٩ ، ١٩٧٣ (المعالجة الكيميائية لليرداء وطرقه مضاعفات اليرداء) الصفحات ٣٢ - ٣٧ .

(ج) استخدامه كفحص تمهيدي قبل تطبيق علاج الأيام الثلاثة المعاري .

وقد صممت كل هذه الطرق للاستخدام في الظروف الميدانية ، ومع ذلك تظهر غالباً صعوبات في تطبيق الاختبار الممتد ميدانياً . وتبين جميع هذه الاختبارات مدى استجابة اللزاري المحلية للمتنصورة المنجلية لجرعات الكوروكين المستعملة . ومن حيث المبدأ يجب أن تستبعد هذه الاختبارات مختلف أسباب انخفاض الأدوية التي يمكن أن تؤدي إلى اعتقاد خاطئ بوجود مقاومة للكوروكين في المنطقة .

وبالرغم من احتمال حدوث قياد بعد الجرعة الأولى في حالة تعاطي الكوروكين بالقيم ، إلا أنه يفضل تعاطي الدواء بالقيم بدلاً من تعاطيه حقناً نظراً للأمان والسهولة في التعاطي ، ودرجة الحمل التي توفرها هذه الطريقة .

ويجب تقييم الاختبار بفحص أفلام شمعة من الدم .

ونظراً لأن انتقال العدوى لا يمكن استبعاده في الظروف الميدانية فمن الصعب دائماً التمييز بين المعالجات والعدوى الجديدة . ويعتمد تعيين المقلومة من الدرجتين RII و RIII على استجابة طفلييات الدم اللاجنسية خلال الأسبوع الأول من العلاج . وفي حالة استبعاد العدوى الجديدة يمكن أن تؤدي الملاحظة لمدة ثلاثة أسابيع إضافية إلى ظهور دليل أكثر حساساً على انتكاس طفلييات الدم ، مما يسمح للمراقب تمييز بين الحساسية S ودرجة المقاومة الأولى RI .

وقد ثبت بالتجربة أنه لا بد من إجراء كل خطوات الاختبار بواسطة فنيين مسؤولين ومؤهلين أو على الأقل تحت إشرافهم .

اختبار ميداني لمدى الاستجابة لقرار معاري بالكوروكين

يمكن بواسطة هذا الاختبار تعيين استجابة شبة ما من طفلييات الدواء لجرعات اختبارية معيارية من الكوروكين (٢٥ مغ / كغ على مدى ٣ أيام تبدأ باليوم صفر) . ويجري هذا الاختبار على الأشخاص بصرف النظر عن أعمارهم أو اعتماد الطفلييات لديهم أو تناولهم أي علاج كانت سابق . ومع ذلك لا ينبغي إجراء الاختبار على شخص شديد المرض .

(١) طريقة إجراء الاختبارات الميدانية المعيارية والمختلة

تعطى جرعة واحدة من الكوروكين يوماً لمدة ٣ أيام متتالية (بحيث تكون الجرعة الكلية

٥٠ غ من قاعدة الكلوروكين لشخص بالغ وزنه ٦٠ كغ) تبعاً للجدول الآتي :

اليوم صفر : الجرعة الأولى ١٠ مغ / كغ (٦٠٠ مغ من القاعدة لشخص بالغ وزنه ٦٠ كغ) .

اليوم ١ : الجرعة الثانية ١٠ مغ / كغ (٦٠٠ مغ من القاعدة لشخص بالغ وزنه ٦٠ كغ) .

اليوم ٢ : الجرعة الثالثة ٥ مغ / كغ (٣٠٠ مغ من القاعدة لشخص بالغ وزنه ٦٠ كغ) .

وينبغي أن تكون أقراص الكلوروكين غير مكسوة بطبقة ما ، مع ضرورة مطابقتها للمعايير المحددة في دستور الأدوية الدولي ودستور الأدوية الوطني . وفي كل مرة يؤخذ فيها الدواء يجب اتخاذ الاحتياطات اللازمة للتأكد من بلمه وبقاؤه في المعدة . ولتجنب حدوث الغثيان أو القيء يجب عدم تناول الدواء والمعدة فارغة . ولا ينبغي ضم الأشخاص الذين تقيأوا إلى من يجري عليهم الاختبار .

ولأسباب واضحة يجب استبعاد الأشخاص الذين يعانون من المرض الشديد من الاختبار كما يجب أيضاً استبعاد المرضى ذوي الأمراض المختلطة وذلك لتجنب الخلط في تحديد الأنواع . ومن المرغوب فيه ، كلما أمكن ، ضم أشخاص ذوي تعداد طفيفي كبير ، ويعني ذلك عملياً ضم أطفال صغار من أماكن يتوطن فيها المرض بدرجة كبيرة .

ولجميع الأحوال ينبغي أن تكون للحالة السريرية للشخص أسبقية على إجراء الاختبار . فإذا كان تعداد الطفيليات كبيراً جداً أو إذا مرض الشخص في أي وقت ، فإنه ينصح بإعطاء أدوية أخرى مثل الكينين في المناطق التي يشتبه في وجود مقاومة للكلوروكين فيها .

ويجب متابعة الأشخاص الذين يجري الاختبار عليهم يومياً لمدة ٧ أيام بعد اليوم الأول (اليوم صفر) من إعطاء الدواء . وحتى فترة الملاحظة لسبعة أيام فد تكون غير عملية في الظروف الميدانية ، ولكن يجب الإصرار عليها كلما أمكن ذلك . ولا يسمح اختبار الأيام السبعة الميداني المعياري بالتمييز بين الحساسية (ح) S والمقاومة من الدرجة الأولى RI ، بينما يمكن أن تؤدي الملاحظة الممتدة لمدة واحد وعشرين يوماً إضافياً إلى التمييز بين هاتين الحالتين ، وهذا هو الاختبار الميداني الممتد .

ويمكن تسجيل نتائج الاختبار في استمارة كالمبينة في الصفحة ٢٨٦ .

ويتم فحص طبقات رقيقة وأخرى شمكية من الدم مرتين قبل جرعة الاختبار الأولى مباشرة ، ويكرر الفحص يوميا لمدة ٧ أيام على الأقل ، وتحفظ عينة من كل فحص للرجوع إليها . وينبغي تعيين تعداد الطفيلي والتحقق من نوعه ، نظرا لأن الأناتيف trophozoites الخاصة بالمتصورة الوبالية P. malariae قادرة على البقاء على قيد الحياة لمدة ٧ أيام من بداية اجراء الاختبار . ويعتبر فلم الدم الشميك سائبا في حالة عدم ظهور طفيليات لا جنسية بفحص مائة مجال مجهرى . وينبغي تعيين معدل إفراغ الكلوروكون في البول كلما أمكن ذلك باستخدام طريقة مناسبة .

وينبغي جمع البول قبل إعطاء الدواء في اليوم صفر أو اليوم الذي يسبقه ، وكذلك مرة واحدة على الأقل في خلال الأيام ١ - ٣ بعد بدء العلاج (ويفضل جمع البول في اليوم الأول أو الثاني) .

وتتوقف عدد الأشخاص الذين يجري عليهم الاختبار والمصابين بطفيلية parasitaemia لا جنسية مصحوبة أو غير مصحوبة بأعراض على ظروف الاختبار . وبطبيعة الحال يمكن إجراء الاختبار بشكل فردي . ولكن إذا كان الهدف من البحث هو الحصول على معلومات عن الحساسية الأساسية للطفيليات المحلية فإن الأمر يستلزم اتباع طرق صحيحة للمعاينة sampling ، حتى تتوافر الثقة في تفسير النتائج . وكدليل للعمل يجب إجراء الاختبار على ٣٠ شخصا على الأقل في مكان معين كلما أمكن ذلك . ويجب اختبار أعداد أكبر من الأشخاص في حالة البحث التفصيلي عن وجود ذرار مقلوثة أو عدم وجودها . وينصح بضرورة توافر نتائج فحوص الدم في خلال ١٢ ساعة على الأكثر أو في مدة أقل إذا فعل الاختبار حالات برداء (ملانها) سريعة أما الاختبارات التي تجري على حَمَلَة المرض بدون أعراض ، وذوي المناعة الجذوية ، والذين يبلغ تعداد الطفيلي لديهم أقل من ١٠٠٠ أتروفة trophozoite في السنتيمتر المكعب من الدم فلا تقدم أساسا متينا للتقييم الشامل لمفعول الدواء في غير المنيعين .

(٢) تفسير نتائج الاختبار الميداني المعارى لمنظمة الصحة العالمية (اختبار الألبم السبغة)

يفسر الاختبار كما هو مبين في الشكل ٢٧ (انظر صفحة ١٤٩) .

(أ) إذا اختفت الطفيليات اللاجنسية بحلول اليوم السادس ولم توجد في اليوم السابع ، يحتمل أن يكون المرض إما حساسا S أو مقلوما بدرجة RI .

- (ب) إذا اختفت الطفيليات اللاجنسية لمدة يومين متتالين على الأقل ثم عادت إلى الظهور في اليوم السابع فإنها تعتبر مقاومة بدرجة RI .
- (جـ) إذا لم تختف الطفيليات اللاجنسية تماما من الدم بل انخفضت إلى نسبة ٢٥ ٪ أو أقل من درجتها الأصلية قبل بدء الاختبار وذلك في خلال الساعات الثانی والأربعين الأولى من العلاج ، تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RII .
- (د) إذا انخفضت الطفيليات اللاجنسية من الدم بنسبة أقل من ٧٥ ٪ خلال الثانی والأربعين ساعة الأولى أو إذا استمرت في الازدياد ، تعتبر الطفيليات مقاومة للجرعة المعيارية للدواء بدرجة RIII - ملحوظة : يحتمل وجود مقاومة بدرجة RIII عندما يزداد تعداد الطفيليات في الدم في اليوم الثاني زيادة ملحوظة بالنسبة لتعداد اليوم صفر. وفي هذه الحالة يوقف الاختبار ويعطى المريض علاجاً فعالاً إذا استلزمت حالته المرضية ذلك .

(٣) تفسير نتائج الاختبار المعد

- يتميز هذا الاختبار بين الحساسية S ونوع المقاومة الذي يتبين فقط بالمعاودة التي تتلو الاستجابة الطبيعية في البداية . ويفسر هذا الاختبار كما يلي :
- (أ) إذا اختفت الطفيليات اللاجنسية بحلول اليوم السادس ولم تعد للظهور بحلول اليوم الثامن والعشرين تعتبر الطفيليات حساسة S .
- (ب) إذا اختفت الطفيليات اللاجنسية كما في (أ) ولكنها عادت للظهور في خلال ثمانية وعشرين يوما مع استبعاد حدوث علوى جديدة ، تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RI .
- (جـ) إذا لم تختف الطفيليات اللاجنسية من الدم مع انخفاضها إلى نسبة ٢٥ ٪ أو أقل من درجتها الأصلية قبل بدء الاختبار وذلك في خلال الساعات الثانی والأربعين الأولى من العلاج تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RII .
- (د) إذا انخفضت الطفيليات اللاجنسية بنسبة أقل من ٧٥ ٪ خلال الساعات الثانی والأربعين الأولى أو إذا استمرت في الازدياد ، تعتبر الطفيليات مقاومة بدرجة RIII (انظر الملحوظة الواردة في «د» أعلاه).

الاختبار البديل مع العلاج ذي الجرعة الواحدة

يمكن استخدام الاختبار البديل الذي يتمثل في إعطاء جرعة واحدة تتكون من ١٠ مغ من قاعدة الكلوروكين لكل كغ من وزن الجسم بدلا من نظام العلاج ذي الأيام الثلاثة . وتقتصر فترة الملاحظة على ٧ أيام ويفسر الاختبار كما في حالة « الاختبار المبدئي المعياري لمنظمة الصحة العالمية » . ولكن إذا لم تستجب طفيليات الدم للعلاج في خلال ٧ أيام ، أو إذا حدثت معاودة أثناء هذه الفترة ينبغي تطبيق نظام علاج الأيام الثلاثة . وهنا أيضا ينبغي التأكيد على أن للحالة السريية للشخص أسبقية في كل الأحوال على إجراء الاختبار .

نموذج لاستمارة الإبلاغ عن النتائج الفردية
للاختبارات الميدانية

نتائج الاختبارات الميدانية لحساسية اللاراري لجرعة
معاينة من الكلوووكين في براءة المصورة المنجلية *P. falciparum*

اسم الباحث : التاريخ :
اسم المريض : رقم الحالة :
السن : النوع : الوزن (كغ) : المكان :
تاريخ بدء تناول الدواء (يوم الشهر) :
بيانات عن أعراض الكلوووكين :
الاسم التجاري والمصدر : كمية القاعدة في القرص :

اليوم	الطفيليات		جرعة الدواء (مغ من القاعدة)	اختبار البول	ملاحظات
	النوع	trophozoites			
		التعداد			
١					
٢					
٣					
٤					
٥					
٦					
٧					
٨					
٩					
١٠					
١١					
١٢					
١٣					
١٤					

اسم المريض : رقم الحالة :

اليوم	الطفيليات		جرعة الدواء (مغ من القاعدة)	اختبار البول	ملاحظات***
	النوع	الأشكال			
		التعداد**			
١٥					
١٦					
١٧					
١٨					
١٩					
٢٠					
٢١					
٢٢					
٢٣					
٢٤					
٢٥					
٢٦					
٢٧					
٢٨					

• إذا أمكن استمرار الاختبار لمدة ٢٨ يوما ، تجرى فحوص الدم بعد الأسبوع الأول على الأقل مرتين أسبوعيا وتسجل النتائج بالمثل .

• لا بد من ذكر طريقة عدّ الطفيليات (على سبيل المثال لكل ١٠٠ مجال مجهرى أو لكل ١٠٠ كرية بيضاء أو لكل ١٠٠٠٠ كرية حمراء) .

• مع تسجيل درجة الحرارة من القسم في حالة ملاحظتها .

ملحوظة : ينبغي أن يصحب التقرير بيان يلخص الحالة الوبائية للمنطقة التي أجري فيها الاختبار .

الملحق ٦

اختبارات حساسية المتصورة المنجلية للكلوروكين والمفلوكين في الزجاج

أظهرت المشاكل المتعلقة بإجراء اختبارات ميدانية على الإنسان مدى الحاجة لإجراء تجارب في الزجاج *in vitro* لدراسة استجابة المتصورة المنجلية *P. falciparum* لمبيدات المتقسمات *schizontocides* المختلفة . وينبغي أن تقلل أي تجربة في الزجاج إلى أدنى حد ممكن من التباين في الاستجابة الظاهرة للأدوية الناتجة عن المناعة ، وأن تمكن من تفادي الصعوبات العملية في متابعة الأفراد الذين يجري عليهم الاختبار . وقد استخدم هذا الاختبار ميدانيا . وفيما يلي طريقة إجرائه (نيكمان وزملاؤه، ١٩٦٨) :

(١) تجمع عينة دم وريدي في أنبوبة مفرغة عادية مبطنة بالسليكون ، ثم تنقل العينة مباشرة إلى قارورة *flask* إيرلنجر معقمة تحتوي على كريات زجاجية ، ويؤزل فibrin الدم بتدوير القارورة لمدة ٥ دقائق .

(٢) باستخدام محسّ pipette معقم سعة ١ مل تؤخذ كميات من الدم مقدار كل منها ١ مل وتوضع في بالات *vials* زجاجية مستوية القاع وذات سداد قلاوطي ، وتحتوي على غلوكوز (٥ مغ) مع عدم وجود الدواء (بالة راقية) أو مع وجود كميات مختلفة منه .
(٣) تخلط محتويات البالات جيدا بضمك الدم بحركة دائرية خفيفة ثم توضع البالات في حمام مائي عند درجة ٣٨° — ٤٠° س لمدة ٢٤ ساعة .

(٤) بعد انقضاء مدة الحضانة ترج البالات *vials* لإعادة توزيع الكريات في المصورة (البلازما) ثم تخضر افلام ثمينة من الدم وتصيب لمدة ٢٠ دقيقة بملون غيسما .

ويتم على طريقة برطمان الشمعة للإستزراع المستمر في الزجاج *in vitro* لطيفي المتصورة المنجلية (تراجر وجنسن ، ١٩٧٦) ، وصف ركان وزملاؤه (١٩٧٨) طريقة صغرى *microtechnique* لتقييم حساسية هذا الطيفي للدواء . وتتبع هذه الطريقة عدة ميزات بارزة بالمقارنة بالطريقة الكلية *macrotechnique* .

تعليمات لاستخدام المحافظة الانعزالية لمنظمة الصحة العالمية لتقييم استجابة المتصورة المنجلية للكلوروكين^(١) والمفلوكين (الطبقة الكلية)

١ - طبقة إجراء الانعزال (الكلوروكين)

يستبعد من الاختبار الأشخاص الذين تعاملوا مركبات ٤ - أمينوكينولون خلال الأيام الأربعة عشر السابقة للاختبار ، وكذلك الذين تعاملوا بالبريميدين أو السلفوناميدات أو كلاهما خلال الأيام الثمانية والعشرين المنصرمة . وينصح أيضا بإعضاع المرضى الذين وقع عليهم الاختبار لاختبار الكلوروكين والأمودياكين في البول والسلفوناميدات إذا أشير بذلك . ثم يستبعد المرضى ذوو النتيجة الإيجابية.

تؤخذ أفلام دم رقيقة وأخرى غمكية من الأشخاص المشتبه في إصابتهم بمرض المتصورة المنجلية ، وتلون هذه الأفلام بملون غيمسا وتفحص للكشف عن طفيليات البداء . وينبغي عدم أخذ عينات دم من المرضى الذين يقل تعداد الطفيليات لديهم عن ٤٠٠ طفيلي / مكروتر أو ينهد عن ١٠٠٠٠٠ طفيلي / مكروتر ، أو من المرضى المصابين بأمراض عظيمة . وإذا لوحظ تكوّن المتصورة المنجلية على شكل حلقات « لحمية » واضحة يجمع الدم للاستنبات .

(١) اجمع عينة من الدم الوريدي لا تقل عن ٨ مل في أنبوبة مفرغة vacutainer مبطنة بالسيليكون (اغرس الإبرة في ممسكة الأنبوبة واتقب جدار الوريد وأوصل الأنبوبة بالدم إلى أعلى) ، أو في عينة معقمة وحيدة الاستعمال .

(٢) انقل الدم من الأنبوبة أو الحقنة مباشرة إلى قارورة flask ابرها المعلقة سعة ٢٥ مل ذات سداقة وتحتوي على كميات زجاجية ، وحرك القارورة دائريا لمدة ٥ دقائق للتخلص من الفلين . وينبغي تجهيز الدم مباشرة إن أمكن ، أو حفظه لمدة لا تزيد عن ٣ ساعات في درجة حرارة الغرفة قبل بدء الحضانة^(٢) .

(١) طورت تعليمات استخدام محافظة الانعزال على أساس دراسة يكمان ولويس أوتناتو (١٩٧١) . نشرة منظمة الصحة العالمية : ٤٥ ، ١٥٧ - ١٦٧ ودراسة فاليرا وشوت (وثيقة غير منشورة WHO/MAL/75.852)

(٢) في حالة الاحتفاظ بدم ملوث بالطفيليات أو نقله خلال ٣ - ٤٨ ساعة يجب حفظه على تلج لندي . وتغلف البالة viral بالشاش لتجنب التماس المباشر بين التلج والزجاج مما قد يؤدي إلى التحلل عينة الدم .

(٣) باستخدام محقن سعة ١ مل ، ضغ كميات من الدم مقدار كل منها ١ مل في بالات vials اختبار مستوية القاع وذات سدادات مقلوطة بالترتيب على النحو التالي :

في المناطق المشتبه في وجود مقاومة فيها في المناطق التي لم يستدل سابقا على وجود مقاومة فيها

٢ بالة راقية	(ابيض)	٢ بالة راقية	(ابيض)
كلوروكين ٠.٥٠ نانومول	(أخضر)	كلوروكين ٠.٥٠ نانومول	(أخضر)
كلوروكين ١.٠٠ نانومول	(رمادي)	كلوروكين ١.٠٠ نانومول	(رمادي)
كلوروكين ١.٥٠ نانومول	(أزرق)	كلوروكين ٠.٧٥ نانومول	(برتقالي)
كلوروكين ٢.٠٠ نانومول	(أسود)	كلوروكين ٠.٢٥ نانومول	(أصفر)
كلوروكين ٣.٠٠ نانومول	(أحمر)	كلوروكين ١.٥٠ نانومول	(أزرق)
كلوروكين ٠.٢٥ نانومول	(أصفر)	كلوروكين ٢.٠٠ نانومول	(أسود)
كلوروكين ٠.٧٥ نانومول	(برتقالي)	كلوروكين ١.٢٥ نانومول	(بني)
كلوروكين ١.٢٥ نانومول	(بني)	كلوروكين ٣.٠٠ نانومول	(أحمر)

وقد اختير هذا الترتيب لضمان الحصول على نتائج مفيدة ومعبرة في حالة ما إذا حالت الكميات غير الكافية من الدم دون استكمال السلسلة إلى النهاية ، كما في الأطفال على سبيل المثال .

وهناك بالات vials تحتوي على ٤ نانومول و ٥ نانومول من الكلوروكين للاختبارات الخاصة .

وتحتوي البالات على الجرعات المطلوبة ، فتحتوي البالات الراقية على ٥ مغ غلوكوز ، وتحتوي بالات الكلوروكين على كلوروكين + غلوكوز . ويلاحظ الراسب بصعوبة لأن الكميات المشمولة صغيرة جدا .

وفي حالة استخدام أكثر من سلسلة ينصح بلصق بطاقات مستديرة على السدادات المقلوطة ويكتب عليها رقم المبيض .

(٤) تغلق البالات vials ويرج الدم رجاً دائرياً هادئاً لخلط المحتويات جيدا ثم توضع البالات في حامل خاص بترتيب تصاعدي (الأبيض فالأصفر فالأخضر فالبرتقالي فالرمادي فالبيي فالأسود فالأحمر) .

- (٥) ضِع الحامل والبالات في حمام مائي أو في حاضنة ذات هواء جاف في درجة ٣٨° س لمدة ٢٤ ساعة .
- (٦) بعد انقضاء مدة الحضانة رَجِّ البالات vials لإعادة تطبيق الكريات في البلازما .
- (٧) جَهِّز طبقات ثمينة (٢ لكل تركيز) ولِوْن لمدة ٢٠ دقيقة بملون غيمسا الملحي (ويخفَّر بتخفيف ٣ مل من محلول غيمسا المختبر بـ ٦٠ مل من محلول ص كل NaCl)
- (٩ غ / ل) و ٣٧ مل من محلول فسفات داريء buffer ذي رقم هيدروجيني PH ٦.٧ .

وحيث إن للدم الطازج قابلية ملحوظة للانفصال عن الشريحة فإنه ينصح بحفظ مجموعة من الشرائح لمدة ٢ — ٣ أيام قبل التلوين ، واستخدام هذه الشرائح لأخذ القراءة النهائية .

(٨) اقرأ النتائج كما يلي :

العينات الراقية		عينات تحوي على الكلوروكين	
عدد المقسمات (أي طفيليات أكبر . عدد المقسمات لكل ٢٠٠ النسبة المئوية للمقسمات من نواتين) لكل ٢٠٠ كرية بيضاء كرية بيضاء بعد فترة الحضانة بالنسبة للعينات الراقية بعد فترة الحضانة*		(ج) ° (العينات الراقية = ١٠٠) (د)	
عينة راقية ١	عينة راقية ٢	المتوسط	س
س	س	م	م
		$\frac{م + م}{٢}$	ز
		$أ = \frac{ز}{م} \times ١٠٠$	
مثال ٢٠	٣٤٠	٣٢٠	٦٤
			$(\%) = ١٠٠ \times \frac{٦٤}{٣٢}$

• في حالة الطفيلية parasitaemia المنخفضة أو في حالة التراكيزات العالية للكلوروكين قد يكون من الضروري حساب العدد بالنسبة لألف كرية بيضاء .

(٩) سَجِّل النتائج في استارة الاختبار النموذجية (الشكل ٥ الصفحة ٢٢) في الحانات الخاصة بالكلوروكين . ويمكن استخدام الرسم البياني لتسهيل تحليل النتائج .

(١٠) إذا فرض أن النمو في العينات الراقية كاف للحصول على قراءات في الاختبار ككل ، وأن الطفيليات الموجودة هي من نوع المتصورة المنجلية فقط ، يمكن استخلاص الآتي :

(أ) التبط التام لنضج المقسمات في وجود نانومول واحد من الكلوروكين (١ × ١٠^{-٦} مول / ل) أو أقل يدل على حساسية للعلاج المعياري بالكلوروكين .

(ب) يدل نضج المقسمات في وجود ٥٠ نانومول من الكلوروكين أو أكثر (٥٠ × ١٠^{-٦} مول / ل) على مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكين .

(جـ) ربما يدل نضج المقسمات في وجود ١٠٠ نانومول من الكلوروكين وتثبيطها في وجود ٥٠ نانومول منه على أن استجابة الطفيلي للكلوروكين مازالت جيدة .

وفي مثل هذه الأحوال ربما يعطى استخدام ١٢٥ نانومول من الكلوروكين معلومات أخرى بالإضافة إلى استجابة المبيض للكلوروكين (طريقة إجراء الاختبار في الجسم الحي in vivo : انظر سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم ٣٧٥ ، ١٩٦٧ الصفحات ٥٥ - ٥٩) .

ملحوظة : ليس المقصود أن يدل الاختبار في الزجاج in vitro على تقييم الاستجابة للعلاج بالكلوروكين في الجسم الحي in vivo . ولكن إلى جانب الاختبار في الجسم الحي ، يوفر الاختبار في الزجاج دلالات قيمة عن حساسية الطفيل ويسمح برصدها .

٢ - اختبار استجابة المتصورة المنجلية للمفلوكين

لتقييم حساسية المتصورة المنجلية للمفلوكين في الزجاج in vitro تم تجهيز حافظة أدوات خاصة باختبار المفلوكين للاستخدام إلى جانب الحافظة المستخدمة في تقييم الاستجابة للكلوروكين .

طريقة إجراء الاختبار

هي نفس طريقة إجراء اختبارات الكلوروكين . ويكون تسلسل كميات الدواء في البالات vials كما يلي :

٢ بالة راقية	(أحمر / أبيض)
مفلوكين ٥٠	نانومول (أحمر / أخضر)
مفلوكين ١٠٠	نانومول (أحمر / رمادي)
مفلوكين ١٧٥	نانومول (أحمر / برتقالي)
مفلوكين ٢٥٠	نانومول (أحمر / أصفر)
مفلوكين ٥٠٠	نانومول (أحمر / أزرق)
مفلوكين ١٠٠٠	نانومول (أحمر / أسود)

ولقراءة وتسجيل النتائج تتبع الطريقة المذكورة في اختبارات الكلوروكين ولكن يبدو أن التركيز الحرج للمقاومة هو ٢ نانومول (2×10^{-6} مول / ل) .

إرشادات لاستخدام حافظة الاختبار لتقييم استجابة
المنجوية للكلوروكين والمفلوكين في الزواج
(الطريقة الصغرى)^(٣)

١ - شكل لوحات الاستبات الصغرى

١ - ١ الكلوروكين

(١)	(٢)	(٣)	(٤)	(٥)	(٦)	(٧)	(٨)	(٩)	(١٠)	(١١)	(١٢)
أ	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	يكونمول
ب	١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	يكونمول
ت	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	٢	يكونمول
ث	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	٤	يكونمول
ج	٧	٧	٧	٧	٧	٧	٧	٧	٧	٧	يكونمول
ح	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	٨	يكونمول
خ	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	١٦	يكونمول
د	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	٣٢	يكونمول

والتجهيف أ هو التجهيف الرأب بينما تمثل التجانيف ب - د تركيزاً من الكلوروكين محسوباً على أساس المئوية الهندسية ٢ صفر ، ١٢ ، ٢٢ ، ٣٢ ، ٤٢ ، ٥٢ يكونمول بتركيز وسيط ٥٢ (التجهيف ج) .

(٣) وضعت هذه الإرشادات بناءً على الدراسات التي أجراها نيكمان وزملاؤه (١٩٧٨) وويرسلويز (١٩٨٠) .

(12) (11) (10) (9) (8) (7) (6) (5) (4) (3) (2) (1)

[illegible]

كما تتوفر لوحات محضرة بمجرات الكينين والامودياكين .

٢ - طريقة إجراء التجربة

يستبعد من هذا الاختبار الأشخاص الذين تفاعلوا مع مركبات 4 - أمينوكينولين خلال الأيام الأربعة عشر السابقة ، أو تفاعلوا مع البيهتامين أو السلفوناميدات أو كلاهما خلال الأيام الثلاثة والعشرين السابقة . ويضعف الأشخاص الذين وقع عليهم الاختبار لاختبار الكلوروكين والأمينوإندوليدامين في البول ، وأيضاً السلفوناميدات إذا أشر بذلك ، ويستبعد الأشخاص ذوو النتيجة الإيجابية .

وتحضر أفلام رقيقة وثيقة من دم الأشخاص المشتبه في إصابتهم باليداء ، وتلون هذه الأفلام بملون غيسما أو رومانوفسكي ، وتحصص للكشف عن طفيليات اليداء . ولا يجري الاختبار في الزجاج *in vitro* على مرضى ذوي أمراض مختلطة أو يبلغ تمداد الطفيلي لديهم أقل من ٥٠٠ مصبورة منجلية (الأشكال اللاجنسية) لكل مكروتر . ويُؤخذ في الحسبان طور نمو الأشكال اللاجنسية .

وبعد اختيار المهنض يجري ما يلي :

(أ) انزع غطاء البالة *vial* الحاملة المعقمة (وسعتها ٥ مل تقريبا) .

(ب) احقن ٩ مل من مستنبت النمو^(٤) بواسطة حقنة التيركولين المعقمة في البالة *vial* الحاملة المعقمة الفارغة .

(جـ) اسحب ١٠٠ مكروتر دم من طرف الإصبع أو شحمة الأذن (أو أصبح القدم بالنسبة للأطفال) في أنبوبة شعيرة معقمة ومعالجة ضد التخثر ، واحقن في البالة *vial* المختبرة على مستنبت النمو . اغلق البالة بسدادة معقمة ورجها رجًا خفيفا لتعلق كريات الدم . ويفضل استعمال الخطوات التالية مباشرة ، أو إذا لم الأمر يمكن حفظ خليط الدم والمستنبت لمدة تصل إلى ٣ ساعات قبل إضافته إلى اللوحات ولكن لا بد من حفظ الخليط في درجة حرارة أقرب ما تكون إلى ٣٧° س . وينبغي تجنب درجات الحرارة الأعلى من ٣٧° س وكذلك التبريد .

(د) انزع الشرائط اللاصقة من الأعمدة المناسبة من الشرائح الخاصة بالكولوروكين والمفلوكين .

(هـ) ضع في تجاويف الأعمدة المناسبة من شرائح الكولوروكين والمفلوكين ٥٠ مكروتر من خليط الدم / المستنبت بترتيب تنازلي (بادئا بالتجويف «أ» من أعلى ومتبها بالتجويف « د » أسفل الشريحة) باستخدام محس لإندورف ذي الطرف المقم . وكلما استخدمت زمرة تركيزات جديدة فلا بد من تغيير الطرف لطفادي لتلوث التجاويف الزائفة بالدواء . وأثناء وضع كميات خليط الدم / المستنبت حرك الخليط بجلده للمحافظة على تعلق كريات الدم .

(و) ضع الغطاء على اللوحة الصفيق واكتب الرقم المرجعي الخاص بالمهنض على الغطاء مستخدما قلما للكتابة على الزجاج .

(٤) يتكون المستنبت من ١/٤ غرام (Gibco) RPMI 1640 و ٩/٤ غرام (Sigma) HEPES و ٢ غ غ يكتريبات الصوديوم و ٥٠ مغ جنتاميسين أو نيوميسين لكل لتر من الماء المقطر مرتين .

(ز) بعد إضافة خليط الدم / المستنبت رج شريحة الاستنابت بهلوه عدة ثوان لإذابة رواسب الدواء في التجلوييف .

(ح) ضبع لوحة الاستنابت في إناء محكم الغطاء (يفضل استخدام متجلف) به شمعة برالين (يستخدم فقط لنقع البرالين النقي) . وبعد إشعال الشمعة غط الإناء جزئيا مع ترك فتحة صغيرة فقط . ثم غط الإناء نهائيا قبل انطفاء الشمعة . وفي حالة استخدام مجففات ذات محابس يمكن إحكام الغطاء والمحابس مفتوحة ، ثم تغلق عند قرب انطفاء الشمعة . ثم ضبع الإناء المحكم الغطاء في حاضنة عند درجة حرارة ٣٧° - ٣٨° س واتركه ٢٤ ساعة إذا كانت معظم الحلقات في الشريحة قبل الحضانة كبيرة أو متوسطة الحجم ، أو ٣٦ ساعة إذا كانت أغلب الحلقات صغيرة الحجم .

كذلك أعطت الحمامات المائية المخلفة أيضا نتائج جيدة . وتستخدم فقط أنواع الحمامات المائية ذات الغطاء المائل وذلك لتجنب تنقيط الماء على لوحات الاستنابت . ضبع اللوحات على حامل فوق مستوى الماء ، وضبع الشمعة على حامل آخر واشعلها . ضبع الغطاء في مكانه وأغلق الحمام . يتم التحضين عند درجة حرارة ٣٧° - ٣٨° س لمدة ٢٤ ساعة .

(ط) بعد فترة الحضانة جهّز فلمين ثمين من الدم من محتويات كل تجفيف بعد إزالة الطبقة الطافية بقدر الإمكان ، وذلك باستخدام أنبوبة شعيرة عادية متصلة بالشفاف الموجود في حافظة أدوات الاختبار . يمكن استخدام نفس الأنبوبة الشعيرة في تحضير الفلمين السمينين ، ولكن يجب استخدام أنبوبة جديدة لكل تجفيف .

تبين الأشكال ١ - ٤ الخطوات كل على حدة .

الشكل ١ : تحضير مزيج الدم / المستنبت ويشمل الخطوات أ - ج .

الشكل ٢ : وضع الكميات في الأطباق الصغيرة ويشمل الخطوات د - ز .

الشكل ٣ : الحاضنة وتغل الخطوات ح .

الشكل ٤ : تحضير الفلام الدم وتغل الخطوات ط .

(ي) تلوين الأفلام الشمعية من الدم بملون غيمسا لمدة ٣٠ دقيقة (تركيز المحلول ٢ ٪

في محلول فسفات دارييه ذي رقم هيدروجيني PH (٧) .

وحيث إن دم الاستنابت يميل إلى الانفصال من الشريحة فإنه ينصح بحفظ الشرائح لمدة يومين أو ثلاثة قبل التلوين واستخدامها للقراءة النهائية .

وإذا أُنْهَـد الإسراع في هذه العملية تجفف الشرائح لمدة ساعتين في الهواء الطلق أو في حاضنة عند درجة حرارة ٣٧° س ، وتلون بملون رومانوفسكي المعتدل والموجود في حافظة أدوات الاختبار تبعا للطريقة الآتية :

- (١) احسب الكمية المطلوبة من محلول التلون على أساس ٢ مل لكل شريحة .
- (٢) حضّر محلول التلون بقياس الحجم المطلوب من الماء المدروء buffered (ويحضر بإذابة محتويات بالة من الدارزة buffer في لتر من الماء المقطر) ، وإضافة ٤ نقط من محلول رومانوفسكي (أ) و ٣ نقط من محلول رومانوفسكي (ب) المركّبين لكل ١٠ مل من الماء المدروء . يُحرك المحلول الملون لتأكّيد المزج التام .
- (٣) ضع شرائح الدم على اللوح المنحني بحيث تكون عينات الدم إلى أسفل وصب محلول الملون بمرص على جانب الشريحة لملء الفراغ بين الشرائح واللوحات تماما دون ترك فقاعات (يستخدم محلول تلون حديث التحضير فقط) .
- (٤) بعد ١٠ دقائق أرفع الشرائح وضعها بدون غسيل على حامل للتجفيف .
- (ك) احسب عدد المتقسمات schizonts بالنسبة لكل ٢٠٠ طفيلي لا جنسي ثم تحسب الناتج كما يلي :

عينات مخبرية على الكلوروكين أو المفلوكين		العينات الزائفة		
النسبة المئوية للمقسمات (%) بالنسبة للعينات الزائفة (العينات الزائفة = ١٠٠%) (أ)	عدد المقسمات لكل ٢٠٠ طفيلي بعد الحضانة (ز)	عدد المتقسمات (أي الطفيليات التي تحتوي على أكثر من نواتين) لكل ٢٠٠ طفيلي بعد الحضانة		
$1 = \frac{z}{m} \times 100$	ز	المتوسط (م) $\frac{1.5 + 2.5}{2} = 2$	عينة زائفة ٢ من مستعمرات كل ٢ ١٠٠	عينة زائفة ١ من مستعمرات كل ١ مثلا ٩٦
$50 = 100 \times \frac{49}{98}$ (%)	٤٩	٩٨		

وإذا كان تعداد طفيليات الدم منخفضا يمكن العد بالنسبة لمئة طفيلي فقط .

(ل) تسجل النتائج الخاصة بالكلوروكين في الاستمارة المبينة في الشكل ٥ والنتائج الخاصة بالمفلوكين في استمارة مشابهة (غير مبينة هنا) . ويمكن توضيح النتائج بالرسم البياني المبين في الشكل ٦ .

(م) إذا كانت درجة النمو في العينات الراقية مناسبة ، وكانت الطفيليات من نوع المتصورة المنجلية فقط يمكن التوصل إلى الاستنتاجات الآتية في حالة عينات دم تحتوي على أقل من ٩٠٠٠٠ طفيلي في كل ميكروليتر :

- (١) يدل التثبيط التام للنمو بكميات من الكلوروكوين أو المفلوكين تساوي ٤ بيكومول في التجفيف الواحد على الحساسية للعلاج المعاري بالكلوروكوين أو المفلوكين .
- (٢) يدل حدوث النمو في وجود كميات تساوي ٧٥ بيكومول أو أكثر في التجفيف الواحد على مقاومة المتصورة المنجلية للكلوروكوين أو المفلوكين .
- (٣) إذا حدث نمو في وجود كميات تساوي ٤ بيكومول في التجفيف الواحد مع التثبيط في وجود كميات تساوي ٧٥ بيكومول فإن ذلك يمثل استجابة مقبولة للدواء موضع الاختبار .

ملحوظة : ليس المقصود أن يحل الاختبار الصفري في الزجاج *in vitro* محل تقييم الاستجابة للعلاج بالكلوروكوين في الجسم الحي *in vivo* . غير أنه يمثل وسيلة مفيدة لرصد حساسية الطفيلي للأدوية وطريقة ملائمة للكشف عن ظهور المقاومة للأدوية .

الشكل (١) تحضير مزيج الدم والمستتب



(أ) اسحب ٠.٩ مل من المستتب في محقنة توبركولين معقمة

وحيدة الاستعمال سمها ١ مل.

(ب) احقن المستتب في البالة vial الحاملة المعقمة .

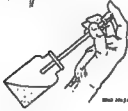


(جـ) نظّف إصبع المريض الذي وقع عليه الاختيار قبل ونزها بقوة .

(د) اسحب ١٠٠ ميكرو لتر من الدم في ممص صغري micropipette

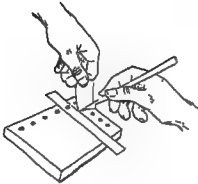
معقم ومعالج ضد تكتّر الدم .

(هـ) أفرغ الدم من الممص الصغري في البالة vial .



(و) أغلق البالة vial بسدادة معقمة وحركها دائريا للحصول على معلق متجانس من الدم .

الشكل (٢) تحضير لوحات الفحص



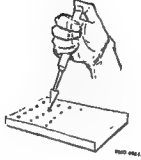
(أ) أخرج لوحة الاستنابات المحتوي على الجرعات من الكيس اللدني

باستخدام مشروط جراحي .

(ب) انزع الغطاء اللدني عن الأعمدة تبعا لعدد الاختبارات المزمع إجراؤها .

(جـ) انزع غطاء لوحة الاستنابات من الكيس اللدني وغطّ اللوحة .

(د) رَجِّ مزيج الدم والمستنبت رَجًّا خفيفا لتعليق كريات الدم في البالة .

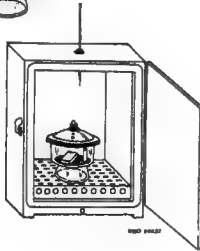


(هـ) ارفع الغطاء وضع ٥٠ مكروتر من معلق الدم والمستنبت (باستخدام محص ايندورف) في كل من التجاويف في العمود المناسب مبتدئا بالتجويف «أ» ومتتيا بالتجويف «د» .

(و) ضع الغطاء مرة ثانية ورج اللوحة رَجًّا خفيفا لمزج الأدوية .

(ز) اكتب رقم المريض على الغطاء فوق الأعمدة المناسبة .

الشكل (٣) الحاضنة



(أ) ضع اللوحة في مرطبان الشمعة .

(ب) أشعل الشمعة .

(جـ) ضع الغطاء تاركا فتحة صغيرة .

(د) ضع الغطاء بإحكام عند انطفاء الشمعة .

(هـ) ضع المرطبان في الحاضنة عند درجة حرارة ٣٧° - ٣٨° م لمدة ٢٤ - ٢٦ ساعة .

الشكل (٤) تحضير أفلام الدم



- (أ) أخرج المرطبان من الحاضنة .
 (ب) أخرج اللوحة من مرطبان الشمعة .
 (جـ) اسحب المستنبت باستخدام ممص صغري micropipette (٥٠ ميكرو لتر) ذي شفافة (غير معالج بالهيبارين) .
 (د) اسحب الدم من التجويف باستخدام الممص الصغري .
 (هـ) حضّر فلم دم ثمينك .

ملحوظة : يجب تغيير الممص الصغري بالنسبة لكل تجويف .

الشكل ٥ - نموذج لتسجيل النتائج الفردية لاختبار منظمة الصحة العالمية المعياري في الزجاج
لاستجابة المتصورة المنجلية للكوروكوين والمفلوكين.

مكان وجد الأثر اسم التركيبة : سنة التحضير : صفة / الملاحظة :		عدد / احصاء : التفسير : الملاحظة / التعليق :	
ب - مكان وفقد الفصل وتاريخ الفحص فيه التفسير : ملاحظة / التعليق : صفة / الملاحظة :		رقم الفحص : عدد الفصوص في الترتيب : عدد الفصوص في الترتيب : عدد الفصوص في الترتيب :	
ج - تاريخ وقت أخذ الفحص : الفحص :		د - مدة الحضانة : الفحص :	
هـ - مكان الفحص : الفحص :		ز - مكان الفحص : الفحص :	
١ - عدد الفصوص : الفحص :		٢ - عدد الفصوص : الفحص :	
٣ - عدد الفصوص : الفحص :		٤ - عدد الفصوص : الفحص :	
٥ - عدد الفصوص : الفحص :		٦ - عدد الفصوص : الفحص :	
٧ - عدد الفصوص : الفحص :		٨ - عدد الفصوص : الفحص :	
٩ - عدد الفصوص : الفحص :		١٠ - عدد الفصوص : الفحص :	
١١ - عدد الفصوص : الفحص :		١٢ - عدد الفصوص : الفحص :	
١٣ - عدد الفصوص : الفحص :		١٤ - عدد الفصوص : الفحص :	
١٥ - عدد الفصوص : الفحص :		١٦ - عدد الفصوص : الفحص :	
١٧ - عدد الفصوص : الفحص :		١٨ - عدد الفصوص : الفحص :	
١٩ - عدد الفصوص : الفحص :		٢٠ - عدد الفصوص : الفحص :	
٢١ - عدد الفصوص : الفحص :		٢٢ - عدد الفصوص : الفحص :	
٢٣ - عدد الفصوص : الفحص :		٢٤ - عدد الفصوص : الفحص :	
٢٥ - عدد الفصوص : الفحص :		٢٦ - عدد الفصوص : الفحص :	
٢٧ - عدد الفصوص : الفحص :		٢٨ - عدد الفصوص : الفحص :	
٢٩ - عدد الفصوص : الفحص :		٣٠ - عدد الفصوص : الفحص :	
٣١ - عدد الفصوص : الفحص :		٣٢ - عدد الفصوص : الفحص :	
٣٣ - عدد الفصوص : الفحص :		٣٤ - عدد الفصوص : الفحص :	
٣٥ - عدد الفصوص : الفحص :		٣٦ - عدد الفصوص : الفحص :	
٣٧ - عدد الفصوص : الفحص :		٣٨ - عدد الفصوص : الفحص :	
٣٩ - عدد الفصوص : الفحص :		٤٠ - عدد الفصوص : الفحص :	
٤١ - عدد الفصوص : الفحص :		٤٢ - عدد الفصوص : الفحص :	
٤٣ - عدد الفصوص : الفحص :		٤٤ - عدد الفصوص : الفحص :	
٤٥ - عدد الفصوص : الفحص :		٤٦ - عدد الفصوص : الفحص :	
٤٧ - عدد الفصوص : الفحص :		٤٨ - عدد الفصوص : الفحص :	
٤٩ - عدد الفصوص : الفحص :		٥٠ - عدد الفصوص : الفحص :	
٥١ - عدد الفصوص : الفحص :		٥٢ - عدد الفصوص : الفحص :	
٥٣ - عدد الفصوص : الفحص :		٥٤ - عدد الفصوص : الفحص :	
٥٥ - عدد الفصوص : الفحص :		٥٦ - عدد الفصوص : الفحص :	
٥٧ - عدد الفصوص : الفحص :		٥٨ - عدد الفصوص : الفحص :	
٥٩ - عدد الفصوص : الفحص :		٦٠ - عدد الفصوص : الفحص :	
٦١ - عدد الفصوص : الفحص :		٦٢ - عدد الفصوص : الفحص :	
٦٣ - عدد الفصوص : الفحص :		٦٤ - عدد الفصوص : الفحص :	
٦٥ - عدد الفصوص : الفحص :		٦٦ - عدد الفصوص : الفحص :	
٦٧ - عدد الفصوص : الفحص :		٦٨ - عدد الفصوص : الفحص :	
٦٩ - عدد الفصوص : الفحص :		٧٠ - عدد الفصوص : الفحص :	
٧١ - عدد الفصوص : الفحص :		٧٢ - عدد الفصوص : الفحص :	
٧٣ - عدد الفصوص : الفحص :		٧٤ - عدد الفصوص : الفحص :	
٧٥ - عدد الفصوص : الفحص :		٧٦ - عدد الفصوص : الفحص :	
٧٧ - عدد الفصوص : الفحص :		٧٨ - عدد الفصوص : الفحص :	
٧٩ - عدد الفصوص : الفحص :		٨٠ - عدد الفصوص : الفحص :	
٨١ - عدد الفصوص : الفحص :		٨٢ - عدد الفصوص : الفحص :	
٨٣ - عدد الفصوص : الفحص :		٨٤ - عدد الفصوص : الفحص :	
٨٥ - عدد الفصوص : الفحص :		٨٦ - عدد الفصوص : الفحص :	
٨٧ - عدد الفصوص : الفحص :		٨٨ - عدد الفصوص : الفحص :	
٨٩ - عدد الفصوص : الفحص :		٩٠ - عدد الفصوص : الفحص :	
٩١ - عدد الفصوص : الفحص :		٩٢ - عدد الفصوص : الفحص :	
٩٣ - عدد الفصوص : الفحص :		٩٤ - عدد الفصوص : الفحص :	
٩٥ - عدد الفصوص : الفحص :		٩٦ - عدد الفصوص : الفحص :	
٩٧ - عدد الفصوص : الفحص :		٩٨ - عدد الفصوص : الفحص :	
٩٩ - عدد الفصوص : الفحص :		١٠٠ - عدد الفصوص : الفحص :	

مرفق بالملحق ٦

١ - الكتلة الجزيئية النسبية (الوزن الجزيئي) للمركبات المستعملة في اختبارات الحساسية في الزجاج (بالنسبة للقاعدة) .

٣٢٤	كينون
٣٢٠	كلوروكين
٣٥٦	أمودياكين
٢٥٤	بروغوانيل
٢٤٩	بيريميثامين
٣٧٨	مفلوكين

٢ - تحويل تركيز المواد إلى ميكروغرام / ل والعكس لبعض المركبات المختارة .

المركب	للتحويل من مول / لتر إلى ميكروغرام / ل	للتحويل من ميكروغرام / ل إلى مول / لتر
كينون	$٣٢٤ \times \text{تركيز المادة} \times ١٠^{-٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٣٢٤} \times ١٠^{-١٠}$
كلوروكين	$٣٢٠ \times \text{تركيز المادة} \times ١٠^{-٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٣٢٠} \times ١٠^{-١٠}$
أمودياكين	$٣٥٦ \times \text{تركيز المادة} \times ١٠^{-٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٣٥٦} \times ١٠^{-١٠}$
بروغوانيل	$٢٥٤ \times \text{تركيز المادة} \times ١٠^{-٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٢٥٤} \times ١٠^{-١٠}$
بيريميثامين	$٢٤٩ \times \text{تركيز المادة} \times ١٠^{-٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٢٤٩} \times ١٠^{-١٠}$
مفلوكين	$٣٧٨ \times \text{تركيز المادة} \times ١٠^{-٦}$	$\frac{\text{مكغ / ل}}{٣٧٨} \times ١٠^{-١٠}$

شكر وتقدير

يعرب مؤلفو هذا الكتاب عن عرفانهم لجميع الأصدقاء والزملاء الذين أسدوا لهم العون في استكمالته ، ويخصّون بالشكر :

السيدة ج برنارد كيروخين ، المسؤولة التقنية ببرنامج الأمراض الطفيلية ، منظمة الصحة العالمية ، جنيف .

الدكتور جيس هاورث ، الرئيس السابق لدائرة المنشورات بمنظمة الصحة العالمية ، جنيف ، والرئيس السابق لقسم البحوث والتحريات التقنية بإدارة البداء والأمراض الطفيلية الأخرى ، بمنظمة الصحة العالمية ، جنيف .

الدكتور ت . لبيش ، مدير برنامج العمل الخاص بالبداء بمنظمة الصحة العالمية ، جنيف .

السيدة ن . غالابنغ ، المسؤولة التقنية ببرنامج العمل الخاص بالبداء بمنظمة الصحة العالمية ، جنيف .

وأخيراً وليس آخراً ، يوجه الشكر إلى جميع السكرتيرات والطابعات اللاتي أعددن سلسلة من المسودات لنص هذا الكتاب .

مراجع مختارة

مراجع مختارة

تقديم

1. COVELL, G. ET AL. (1955) *Chemotherapy of malaria*. Geneva, World Health Organization (Monograph Series, No. 27).
2. WHO Technical Report Series, No. 226, 1961 (*Chemotherapy of malaria*; report of a technical meeting); No. 296, 1965 (*Resistance of malaria parasites to drugs*; report of a WHO Scientific Group); No. 375, 1967 (*Chemotherapy of malaria*; report of a WHO Scientific Group); No. 529, 1973 (*Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials*; report of a WHO Scientific Group).

مقدمة ونبذة تاريخية

3. BOYD, M. F., ed. (1949) *Malariaology*. Philadelphia, Saunders, vol. 1-2.
4. COATNEY, G. R. (1963) Pitfalls in a discovery: the chronicle of chloroquine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 12: 121-128.
5. COATNEY, G. R. ET AL. (1971) *The primate malarias*. Bethesda, United States Department of Health, Education, and Welfare; National Institutes of Health.
6. DUNSCHDE, H. D. (1971) *Tropenmedizinische Forschung bei Bayer*. Düsseldorf, Michael Tritsch Verlag.
7. GARNHAM, P. C. C. (1966) *Malaria parasites and other haemosporidia*. Oxford, Blackwell.
8. HARRISON, G. (1978) *Mosquitoes, malaria and man*. London, Murray.
9. JANSSENS, P. G. (1974) Le procès du paludisme. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77 (Supp.), 47-53.
10. JARAMILLO-ARANGO, J. (1950) *The conquest of malaria*. London, Heinemann Medical Books.
11. LEPEŠ, T. (1972) Research related to malaria: a review of achievements and further needs. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 21: 640-647.
12. LEPEŠ, T. (1974) Review of research on malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 50: 151-157.
13. MACDONALD, G. (1973) In: Bruce-Chwatt, L. J. & Granville, V. J., ed. *Dynamics of tropical disease*. London, Oxford University Press.
14. PAMPANA, E. J. (1969) *A textbook of malaria eradication*, 2nd ed. London, Oxford University Press.
15. RUSSELL, P. F. (1955) *Man's mastery of malaria*. London, Oxford University Press.
16. SADUN, E. H., ed. (1969) Experimental malaria (a panel workshop). *Military Medicine*, 134: 729-1306 (No. 10, special issue).
17. SADUN, E. H., ed. (1966) Research in malaria (An international panel workshop). *Military Medicine*, 131 (Supp.): 847-1272.
18. SADUN, E. H., ed. (1972) Basic research in malaria (An international panel workshop of the Walter Reed Army Institute of Research). *Proceedings of the Helminthological Society of Washington*, 32 (special issue).

19. SCUIT, H. H. (1939) *A history of tropical medicine*. London, Arnold, vol. 1-2.
20. TAYLOR, N. (1945) *Cinchona in Java*. New York, Greenberg Publications.
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1963) *Terminology of malaria and of malaria eradication*. Geneva (Monograph Series, No. 13).
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1977) *Information on the world malaria situation*. Geneva (reprinted from the *Weekly Epidemiological Record*).
23. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1978) Information on malaria risk for international travellers. *Weekly Epidemiological Record*, 53: No. 25.

الجوانب الأساسية للمعالجة الكيميائية للداء

24. AYIADO, D. M., SINGH, G. & BERKLEY, R. (1969) Pharmacology of new antimalarial drugs: sulfonamides and trimethoprim. *Chemotherapy*, 14: 37-53.
25. BEHLI, A. F. ET AL. (1969) [A new class of antimalarial compounds.] *Medicinskaja Parazitologija i Parazitarnye Bolezni* (In Russian), 38: 300-304.
26. CANFIELD, C. J. & ROZMAN, A. S. (1974) Clinical testing of new antimalarial compounds. *Bulletin of the World Health Organization*, 50: 203-212.
27. CLYDE, D. F. ET AL. (1969) Characteristics of four new drug-resistant strains of *Plasmodium falciparum* from South-East Asia. *Military Medicine*, 134 (Supp.): 787-794.
28. COATNEY, G. R. ET AL. (1953) Survey of antimalarial agents. Chemotherapy of *Plasmodium gallinaceum* infections; toxicity; correlation of structure and action. *United States Public Health Monograph*, No. 9.
29. DAVEY, D. G. (1963) Chemotherapy of malaria. Part 1. Biological basis of testing methods. In: Schnitzer, R. J. & Hawking, F., ed. *Experimental chemotherapy*. New York, Academic Press.
30. ELSLAGER, E. F. (1974) New perspectives on the chemotherapy of malaria, filariasis and leprosy. In: Jucker, E., ed. *Progress in drug research*, vol. 18. Basel, Birkhauser Verlag.
31. FINDLAY, G. M. (1950-51) *Recent advances in chemotherapy*, 3rd ed. London, Churchill, vol. 1-2.
32. GARNHAM, J. C. ET AL. (1976) The bioavailability of quinine. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 79: 264-269.
33. GARROD, L. P., LAMBERT, H. P. & O'GRADY, F. (1973) *Antibiotics and chemotherapy*, 4th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone.
34. GENTILINI, M. ET AL. (1977) *Médecine tropicale*. Paris, Flammarion.
35. GOODWIN, L. G. & ROLLO, I. M. (1955) The chemotherapy of malaria, piroplasmiasis, trypanosomiasis, and leishmaniasis. In: Hunter, S. H. & Lwoff, A., ed. *Biochemistry and physiology of protozoa*. New York, Academic Press, vol. 11.
36. HILL, J. (1963) Chemotherapy of malaria. Part 2. The antimalarial drugs. In: Schnitzer, R. J. & Hawking, F., ed. *Experimental chemotherapy*. New York, Academic Press.
37. HITCHINGS, G. H. (1960) Pyrimethamine; the use of an antimetabolite in the chemotherapy of malaria and other infections. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1: 570-589.
38. LAURENCE, D. R. (1973) *Clinical pharmacology*, 4th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone.
39. MAROIS, M., ed. (1976) *Development of chemotherapeutic agents for parasitic diseases*. Amsterdam, North Holland Publishing Company.
40. MICHEL, R. & MACGREGOR, I. A. (1971) Chimioprophylaxie antipaludique et immunité. *Bulletin de la Société médicale d'Afrique noire*, 16: 207-214.

41. PETERS, W. (1970) *Chemotherapy and drug resistance in malaria*. London, Academic Press.
42. PETERS, W. (1974) Recent advances in antimalarial chemotherapy and drug resistance. *Advances in Parasitology*, 12: 69-114.
43. PETERS, W. (1978) Chemotherapy. In: Killick-Kendrick, R. & Peters, W., ed. *Rodent malaria*. London, Academic Press.
44. ROLLO, I. M. (1965) Drugs used in the chemotherapy of malaria. In: Goodman, E. S. & Gilman, A., ed. *The pharmacological basis of therapeutics*, 3rd ed. New York, Macmillan, pp. 1087-1118.
45. RUSSELL, P. F. ET AL. (1963) *Practical malariaology*, 2nd ed. London, Oxford University Press.
46. SCHMIDT, E. H. ET AL. (1969) Chemotherapy of the drug-resistant malarials. *Annual Review of Microbiology*, 23: 427-447.
47. SCHMIDT, E. H. ET AL. (1977a) Quantitative aspects of pyrimethamine/sulfonamide synergism. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26: 837-849.
48. SCHMIDT, E. H. ET AL. (1977b) Activities of various 4-aminoquinolines against infections with chloroquine resistant strains of *P. falciparum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 11: 926-943.
49. SCHMIDT, G. H. (1978a) *P. falciparum* and *P. vivax* infections in the owl monkey. I. The courses of untreated infections. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 27: 671-702.
50. SCHMIDT, G. H. (1978b) *P. falciparum* and *P. vivax* infections in the owl monkey. II. Responses to chloroquine, quinine and pyrimethamine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 27: 703-717.
51. SCHMIDT, G. H. (1978c) *P. falciparum* and *P. vivax* infections in the owl monkey. III. Methods employed in the search for new blood schizontocidal drugs. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 27: 718-736.
52. SHERMAN, I. W. (1979) Biochemistry of *Plasmodium* (malaria parasites). *Microbiological Reviews*, 43: 453-495.
53. STECK, E. A. (1972) *The chemotherapy of protozoan diseases*. Washington, United States Government Printing Office.
54. THOMPSON, P. E., & WERBEL, G. M. (1972) *Antimalarial agents: chemistry and pharmacology*. New York, Academic Press.
55. TRAGER, W., & JENSEN, J. B. (1978) Cultivation of malarial parasites. *Nature*, 273(Suppl.): 621-622.
56. TRIGG, P. I. (1976) Parasite cultivation in relation to research on the chemotherapy of malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 53: 399-406.
57. VAN DEN BOSSCHE, H., ed. (1976) *Biochemistry of parasites and host-parasite relationships*. Amsterdam, North Holland Publishing Company.
58. WARHURST, D. C. (1973) Chemotherapeutic agents and malaria research. In: Taylor, A. E. R. & Muller, R., ed. *Symposium of the British Society of Parasitology*. Oxford, Blackwell, vol. 2, pp. 1-28.
59. WILSON, T., & EDISON, J. F. B. (1957) Studies on the chemotherapy of malaria, VI. The role of suppressive drugs in malaria control in Malaya. *Medical Journal of Malaya*, 11: 190-200.
60. WILSON, T., & EDISON, J. F. B. (1958) Studies on the chemotherapy of malaria. VII. The treatment of acute malaria in Malaya. *Medical Journal of Malaya*, 12: 472-499.
61. WISELOOLE, F. Y., ed. (1946) *A survey of antimalarial drugs, 1941-1945*. Ann Arbor, Edwards, vol. 1-2.
62. WHO Official Records, No. 176, 1969 (*Re-examination of the global strategy of malaria eradication*), Annex 13.

63. WHO Technical Report Series, No. 375, 1967 (*Chemotherapy of malaria: report of a WHO Scientific Group*).
64. WHO Technical Report Series, No. 382, 1968 (Fourteenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).
65. WHO Technical Report Series, No. 467, 1971 (Fifteenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).
66. WHO Technical Report Series, No. 498, 1972 (*International drug monitoring: the role of national centres: report of a WHO meeting*).
67. WHO Technical Report Series, No. 536, 1974 (*Bio-availability of drugs: pharmacokinetic aspects: report of a WHO Scientific Group*).
68. WHO Technical Report Series, No. 549, 1974 (Sixteenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).
69. WHO Technical Report Series, No. 615, 1977 (*The selection of essential drugs: report of a WHO Expert Committee*).
- 69a. WHO Technical Report Series, No. 640, 1979 (Seventeenth report of the WHO Expert Committee on Malaria).
70. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1974) Proceedings of a symposium on malaria research. Rabat, Morocco, April 1974. *Bulletin of the World Health Organization*, 50: 143-372.

دواليات المركبات المستخدمة حالياً

الكينين

71. BRODIE, B. B., UDENFRIEND, S. & BAER, J. E. (1947) The estimation of basic organic compounds in biological material. I. General principles. *Journal of Biological Chemistry*, 168: 299-309.
 72. BROOKS, M. H. ET AL. (1969) Quinine, pyrimethamine, and sulphathiazole: clinical response, plasma levels, and urinary excretion during the initial attack of naturally acquired falciparum malaria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 10: 85-91.
 73. EARLE, D. P. JR ET AL. (1948) Studies of the chemotherapy of the human malarias. III. Method for the quantitative assay of suppressive antimalarial action in falciparum malaria. *Journal of Clinical Investigation*, 27: 75-79.
 74. HALL, A. P. (1972) Quinine infusion for recrudescences of falciparum malaria in Vietnam: a controlled study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 21: 851-856.
 75. HALL, A. P. ET AL. (1973) Human plasma and urine quinine levels following tablets, capsules, and intravenous infusion. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 14: 580-585.
 76. HALL, A. P., ARNOLD, J. D. & MARTIN, D. C. (1974) A comparison between the quinine and chloroquine regimens for falciparum malaria in Vietnam. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 5: 128-131.
 - 76a. MCCHESENEY, E. W., WYZMAN, H. S. & McALIFF, J. P. (1956) The determination of 4-aminoquinoline antimalarials: evaluation of the induced fluorescence method with specific application to hydroxy-chloroquine analysis. *Journal of the American Pharmacological Association*, 45: 640-645.
 77. SHANNON, J. A. ET AL. (1948) Studies on the chemotherapy of the human malarias. I. Method for the quantitative assay of suppressive antimalarial action in vivax malaria. *Journal of Clinical Investigation*, 27: 66-74.
- See also No. 103, 108, 109, 141, 160.

البيهاكيم ومركبات ٨- أمينو كينولين الأخرى

78. ALVING, A. S. ET AL. (1960) Mitigation of the haemolytic effect of primaquine and enhancement of its action against exoerythrocytic forms of the Chesson strain of *Plasmodium vivax* by intermittent regimens of drug administration. *Bulletin of the World Health Organization*, 22: 621-631.
79. COATNEY, G. R. ET AL. (1953) Korean vivax malaria. V. Cure of the infection by primaquine administered during long-term latency. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2: 985-988.
80. COHEN, R. J. ET AL. (1968) Methemoglobinemia provoked by malarial chemoprophylaxis in Vietnam. *New England Journal of Medicine*, 279: 1127-1131.
81. CONTACOS, P. G. ET AL. (1973) Five day primaquine therapy—an evaluation of radical curative activity against vivax malaria infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 22: 693-695.
82. JONES, R., jr. ET AL. (1953) Korean vivax malaria. III. Curative effect and toxicity of primaquine in doses from 10 to 30 mg daily. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2: 977-982.
83. MILLER, L. H. ET AL. (1974) Sensitivity of four Central American strains of *Plasmodium vivax* to primaquine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 23: 309-310.
84. POWELL, R. D. ET AL. (1966) Effects of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency upon the host and upon host-drug-malaria parasite interactions. *Military Medicine*, 131 (Supp.): 1039-1056.
85. RIECKMANN, K. H. ET AL. (1969) Gametocytocidal and sporontocidal effects of primaquine upon two strains of *Plasmodium falciparum*. *Military Medicine*, 134 (Supp.): 802-819.
86. SALVIDIO, E. ET AL. (1972) Hemolytic side effects of some antimalarial drugs. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington*, 39 (special issue): 83-100.
87. SCHMIDT, L. H. ET AL. (1977) Radical cure of infections with *Plasmodium cynomolgi*: a function of total 8-aminoquinoline dose. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26: 1116-1128.
88. VIVONA, S. ET AL. (1961) The concurrent weekly administration of chloroquine and primaquine for the prevention of Korean vivax malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 25: 267-269.

See also No. 109, 141.

المبياكلين

89. COOPER, W. C. ET AL. (1949) Studies in human malaria. VIII. The protective and therapeutic action of quinacrine against St. Elizabeth strain vivax malaria. *American Journal of Hygiene*, 49: 25-40.
90. FAIRLEY, N. H. (1946) Atebrin susceptibility of the Aitape-Wewak strains of *P. falciparum* and *P. vivax*. A field and experimental investigation by L.H.Q. Medical Research Unit (A.I.F.), Cairns, Australia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 40: 229-273.

See also No. 92, 103.

الكولوروكين ومركباته — أمينوكينولين الأخرى

91. BERLINER, R. W. ET AL. (1948) Studies on the chemotherapy of the human malaria. VI. The physiological disposition, antimalarial activity, and toxicity of several derivatives of 4-aminoquinoline. *Journal of Clinical Investigation*, 27: 98-107.
92. BRODIE, B. B. ET AL. (1947) The estimation of basic organic compounds in biological material. II. Estimation of fluorescent compounds. *Journal of Biological Chemistry*, 168: 311-318.
93. BRODIE, B. B. ET AL. (1947) The estimation of basic organic compounds in biological material. III. Estimation by conversion to fluorescent compounds. *Journal of Biological Chemistry*, 168: 318-325.
94. COATNEY, G. R. ET AL. (1949) Studies in human malaria. X. The protective and therapeutic action of chloroquine (SN 7618) against St. Elizabeth strain vivax malaria. *American Journal of Hygiene*, 49: 49-59.
95. DECOURT, P. & SCHNEIDER, J. (1947) Traitement curatif du paludisme par divers sels du 3-méthyl-4 (diéthylaminopentyl) amino-7-chloroquinoline (Nivaquine). *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 40: 14-17.
96. HOBBS, H. E., SORSBY, A. & FREEDMAN, A. (1959) Retinopathy following chloroquine therapy. *Lancet*, 2: 478-480.
97. LILJVELD, J. & KORTMANN, H. (1970) The eosin colour test of Dill and Glazko: a simple field test to detect chloroquine in urine. *Bulletin of the World Health Organization*, 42: 477-479.
98. LOEB, R. F. ET AL. (1946) Activity of a new antimalarial agent, chloroquine (SN-7618). (Statement approved by the board for co-ordination of malarial studies). *Journal of the American Medical Association*, 130: 1069-1070.
99. MCCHESENEY, E. W., BANKS, W. F. jr & McAULIFF, J. P. (1962) Laboratory studies of the 4-aminoquinoline antimalarials. II. Plasma levels of chloroquine and hydroxychloroquine in man after various oral dosage regimens. *Antibiotics and Chemotherapy*, 12: 583-594.
100. MCCHESENEY, E. W., FASCO, M. J. & BANKS, W. F. jr. (1967) The metabolism of chloroquine in man during and after repeated oral dosage. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 158: 323-331.
101. MOST, H. ET AL. (1946) Chloroquine for treatment of acute attacks of vivax malaria. *Journal of the American Medical Association*, 131: 963-967.
102. OLATUNDE, I. A. (1969) Chloroquine-induced pruritus in Lagos, Nigeria. *Journal of the Nigerian Medical Association*, 6: 28-33.
103. PULLMAN, T. N. ET AL. (1948) Comparison of chloroquine, quinacrine (atabrine) and quinine in the treatment of acute attacks of sporozoite-induced vivax malaria (Chesson strain). *Journal of Clinical Investigation*, 27: 46-50.
104. SCHMIDT, L. H. (1946) On the pharmacology of the 4-aminoquinolines. In: Wiselogle, F. Y., ed. *A survey of antimalarial drugs, 1941-1945*, Ann Arbor, Edwards, vol. 1, pp. 94-106.
105. SCHMIDT, L. H., ET AL. (1977) Activities of various 4-aminoquinolines against infections with chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 11: 826-843.
106. TRENHOLME, G. M. ET AL. (1974) A method for the determination of amodiaquine. *Bulletin of the World Health Organization*, 51: 431-434.
107. WILSON, T. & EDESON, J. F. B. (1954) Studies on the chemotherapy of malaria. III. The treatment of acute malaria with chloroquine. *Medical Journal of Malaya*, 9: 115-131.
108. WILSON, T. & EDESON, J. F. B. (1958) Studies on the chemotherapy of malaria. VII. The treatment of acute malaria in Malaya. *Medical Journal of Malaya*, 12: 472-499.

109. WHO Technical Report Series, No. 529, 1973 (*Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials: report of a WHO Scientific Group*).
110. YOUNG, M. D. (1962) Failure of chloroquine and amodiaquine to suppress *Plasmodium falciparum*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 56: 252-256. See also No. 76, 88, 141, 173.
- . البروغوانيل ومضاهيات البروغوانيل
111. CARRINGTON, H. C. ET AL. (1951) A metabolite of Paludrine with high antimalarial activity. *Nature (London)*, 168: 1080.
112. CONTACTOS, P. G. ET AL. (1966) The urinary excretion and the antimalarial activity of CI-501 (cycloguanil-pamoate, Camolar) against vivax and falciparum malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 15: 281-286.
113. COVELL, G. ET AL. (1949) "Paludrine" (proguanil) in prophylaxis and treatment of malarial infections caused by a West African strain of *P. falciparum*. *British Medical Journal*, 1: 88-91.
114. CURD, F. H. S., DAVEY, D. G. & ROSE, F. L. (1945) Studies in antimalarial drugs. X. Some biguanide derivatives as new types of antimalarial substances with both therapeutic and causal prophylactic activity. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 39: 208-216.
115. EARLE, D. P. JR. ET AL. (1948) Studies on the chemotherapy of the human malarias. X. The suppressive antimalarial effect of paludrine. *Journal of Clinical Investigation*, 27: 130-133.
116. EDESON, J. F. B. & FIELD, J. W. (1950) Proguanil-resistant falciparum malaria in Malaya. *British Medical Journal*, 1: 147-151.
117. FAIRLEY, N. H. (1946) Researches on Paludrine (M. 4838) in malaria. An experimental investigation undertaken by the L.H.Q. Medical Research Unit (A.I.F.), Cairns, Australia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 40: 105-151.
118. GAGE, J. C. & ROSE, F. L. (1946) The estimation of Paludrine in urine. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 40: 333-336.
119. MACKERRAS, M. J. & ERCOLE, Q. N. (1948) Observations on the action of Paludrine on malarial parasites. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 41: 365-376.
120. MAEGRAITH, B. G. ET AL. (1946) The absorption and excretion of paludrine in the human subject. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 40: 493-506.
121. RIECKMANN, K. H. (1967) A new repository antimalarial agent, CI-564, used in a field trial in New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 61: 189-198.
122. ROBERTSON, G. I. (1957) Experiments with antimalarial drugs in man. V. Experiments with an active metabolite of proguanil and an active metabolite of 5943. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 51: 488-492.
123. THOMPSON, P. E., WAITZ, J. A. & OLSZEWSKI, B. (1965) The repository antimalarial activities of 4,4'-diacetylamino diphenylsulfone and cycloguanil pamoate (CI-501) in monkeys relative to local release following parenteral administration. *Journal of Parasitology*, 51: 345-349.
124. WILSON, T., MUNRO, D. S. & RICHARD, D. R. (1952) Proguanil-resistance in Malayan strains of *Plasmodium vivax*. *British Medical Journal*, 1: 564-568.
- See also No. 109, 141, 142.

125. BRUCE-CHWATT, L. J. & ARCHIBALD, H. M. (1953) Field trials of new antimalarials in West Africa. *British Medical Journal*, 1: 539-541.
126. CLYDE, D. F. (1954) Observations on monthly pyrimethamine ("Daraprim") prophylaxis in an East African village. *East African Medical Journal*, 31: 41-46.
127. COATNEY, G. R. ET AL. (1953) Studies in human malaria. XXXII. The protective and therapeutic effects of pyrimethamine (Daraprim) against Chesson strain vivax malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2: 777-787.
128. COVELL, G., SHUTE, P. G. & MARYON, M. (1953) Pyrimethamine (Daraprim) as a prophylactic agent against a West African strain of *P. falciparum*. *British Medical Journal*, 1: 1081-1083.
129. COVELL, G., SHUTE, P. G. & MARYON, M. (1953) Pyrimethamine (Daraprim) in the treatment of vivax malaria. *British Medical Journal*, 2: 258-259.
130. FERONE, R., BURCHALL, J. J. & HITCHINGS, G. H. (1969) *Plasmodium berghei* dihydrofolate reductase: isolation, properties and inhibition by antifolates. *Molecular Pharmacology*, 5: 49-59.
131. GOODWIN, L. G. (1952) Daraprim (B. W. 50-63)—a new antimalarial: trials in human volunteers. *British Medical Journal*, 1: 732-734.
132. GOODWIN, L. G. (1952) Daraprim—clinical trials and pharmacology. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 46: 485-495.
133. HERNANDEZ, T. ET AL. (1953) Studies in human malaria. XXXIV. Acquired resistance to pyrimethamine (Daraprim) by the Chesson strain of *Plasmodium vivax*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2: 797-804.
134. HITCHINGS, G. H. (1952) Daraprim as an antagonist of folic and folinic acids. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 46: 467-473.
135. JONES, A. S. (1958) Mass treatment with pyrimethamine. A study of resistance and cross resistance resulting from a field trial in the hyperendemic malarious area of Makueni, Kenya, September 1952-September 1953. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 52: 547-561.
136. JONES, C. R. & KING, L. A. (1968) Detection and fluorescent measurement of pyrimethamine in urine. *Biochemical Medicine*, 2: 251.
137. JONES, C. R. & OVENELL, S. M. (1979) Determination of plasma concentrations of dapsone, monooacetyl dapsone and pyrimethamine in human subjects dosed with Maloprim. *Journal of Chromatography*, 163: 179-185.
138. RICHARDS, W. H. G. & MAPLES, R. K. (1979) Studies on *Plasmodium falciparum* in continuous cultivation. I. The effect of chloroquine and pyrimethamine on parasite growth and viability. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 73: 99-108.
139. SCHMIDT, L. H., HUGHES, H. B. & SCHMIDT, I. G. (1953) The pharmacological properties of 2,4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine (Daraprim). *Journal of Pharmacology*, 107: 92-130.
140. SCHNEIDER, J., CANET, J. & DUPOUX, R. (1952) Traitement curatif du paludisme par une 2-4 diaminopyrimidine. Premiers résultats. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 45: 33-43.
141. UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE, CENTER FOR DISEASE CONTROL (1978) Chemoprophylaxis of malaria. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 27 (Supp.): 81-90.

See also No. 72, 109, 142.

ثلاثي المينوبريم

142. BURCHALL, J. J. & HITCHINGS, G. H. (1965) Inhibitor binding analysis of dihydro-folate reductases from various species. *Molecular Pharmacology*, 1: 126-136.
 143. CLYDE, D. F. ET AL. (1971) Treatment of falciparum malaria with sulfalene and trimethoprim. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 20: 804-810.
 144. MARTIN, D. C. & ARNOLD, J. D. (1968) Treatment of acute falciparum-malaria with sulfalene and trimethoprim. *Journal of the American Medical Association*, 203: 476-480.
 145. MARTIN, D. C. & ARNOLD, J. D. (1969) Trimethoprim and sulfalene therapy of *Plasmodium vivax*. *Journal of Clinical Pharmacology*, 9: 155-159.
 146. SCHWARTZ, D. E. & ZIEGLER, W. H. (1969) Assay and pharmacokinetics of trimethoprim in man and animals. *Postgraduate Medical Journal*, 45 (Supp.): 32-37.
 147. SCHWARTZ, D. E., KOECHLIN, B. A. & WEINFELD, R. E. (1969) Spectrofluorimetric method for the determination of trimethoprim in body fluids. *Chemotherapy*, 14 (Supp.): 22-29.
- See also No. 170, 171.

السلفوناميدات والسلفونات

148. BARUFFA, G. (1966) Clinical trials in *Plasmodium falciparum* malaria with a long-lasting sulphonamide. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 60: 222-224.
 149. BRATTON, A. C. & MARSHALL, E. K. (1939) A new coupling component for sulfanilamide determination. *Journal of Biological Chemistry*, 128: 537-550.
 150. CLYDE, D. F. (1967) Antimalarial effects of diaphenylsulfone and three sulfonamides among semi-immune Africans. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 16: 7-10.
 151. DEGOWIN, R. L. ET AL. (1966) The haemolytic effects of diaphenylsulfone (DDS) in normal subjects and in those with glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Bulletin of the World Health Organization*, 35: 165-179.
 152. GLAZKO, A. J. ET AL. (1968) A new analytical procedure for dapsone. Application to blood-level and urinary-excretion studies in normal men. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 17: 465-473.
 153. POWELL, R. D. ET AL. (1966) The potential role of sulfones and sulfonamides in the prevention and treatment of infections with chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. In: de Silva, J. R. & Ferreira M. J., ed. *Mode of action of antiparasitic drugs. Proceedings of the Third International Pharmacology Meeting, São Paulo, 1966*. Oxford and New York, Pergamon, vol. 1, pp. 39-43.
 154. ROBERTS, J. M. D. (1971) Sulphadoxine alone and sulphadoxine in combination with pyrimethamine as a malarial suppressant: a preliminary report of an extended trial in Western Kenya. In: Gould, G. C., ed. *Health and disease in Africa: the community approach*. Kampala, Nairobi, Dar es Salaam, East African Literature Bureau, pp. 161-176.
 155. WILLIAMS, R. L. ET AL. (1975) Acetylator phenotype and response of individuals infected with a chloroquine-resistant strain of *Plasmodium falciparum* to sulfalene and pyrimethamine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 24: 734-739.
- See also No. 72, 80, 86, 109, 123, 143, 145.

التراسيكليات

156. GARROD, L. P., LAMBERT, H. P. & O'GRADY, F. (1973) *Antibiotics and chemotherapy*, 4th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone.
157. GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. (1975) *The pharmacological basis of therapeutics*, 5th ed. London and Toronto, Macmillan.

التوليفات المتآزرة للأدوية

عمریات

158. PETERS, W. (1974) Prevention of drug resistance in rodent malaria by the use of drug mixtures. *Bulletin of the World Health Organization*, 51: 379-383.
159. RICHARDS, W. H. G. (1970) The combined action of pyrimidines and sulfonamides or sulfones in the chemotherapy of malaria and other protozoal infections. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, 8: 121-147.
160. SCHMIDT, L. H. ET AL. (1977) Quantitative aspects of pyrimethamine-sulfonamide synergism. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26: 837-849.
- See also No. 109, 141.

السلفادوكسين — بيريميثامين

161. EBISAWA, I. ET AL. (1974) Morphologic and clinical effect of pyrimethamine-sulfonamide combinations (sulfamethoxine-pyrimethamine or sulfamonomethoxine-pyrimethamine) on *P. vivax* and its infection. *Japanese Journal of Experimental Medicine*, 44: 151-163.
162. HALL, A. P. ET AL. (1975) Falciparum malaria cured by quinine followed by sulphadoxine-pyrimethamine. *British Medical Journal*, 2: 15-17.
163. HARINASUTA, T., VIRAVAN, C. & REID, H. A. (1967) Sulphomethoxine in chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. *British Medical Journal*, 1: 1117-1119.
164. MUTO, T., EBISAWA, I. & MITSUI, G. (1971) Malaria in Laos. II. Peripheral leucocyte counts during long-term administration of combined folic inhibitors (pyrimethamine with sulfamethoxine or sulfamonomethoxine). *Japanese Journal of Experimental Medicine*, 41: 459-470.
165. PEARLMAN, E. J. ET AL. (1977) Chemosuppressive field trials in Thailand. III. The suppression of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasitemias by a sulfadoxine-pyrimethamine combination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26: 1108-1115.
166. PETERS, W. (1968) The chemotherapy of rodent malaria. VII. The action of some sulphonamides alone or with folic reductase inhibitors against malaria vectors and parasites. Part 2: schizontocidal action in the albino mouse. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 62: 488-494.
167. VERDRAGER, J., RICHE, A. & CHEANG, C. M. (1967) Traitement du paludisme à *P. falciparum* par les sulfamides-retard. *Presse médicale*, 75: 2839-2840.
- See also No. 72, 141, 154, 170, 172.

السلفالين — بيريميثامين

168. DONNO, L. (1974) Antifolic combinations in the treatment of malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 50: 223-230.

169. MICHEL, R. (1968) Etude comparée de l'association sulfalène-pyriméthamine et du sulfalène seul en chimioprophylaxie palustre de masse. *Médecine tropicale*, 28: 488-494.
170. FICQ, J. J. ET AL. (1975) Durée d'action de l'association pyriméthamine-sulfamétopyrazine en zone d'endémie à *Plasmodium falciparum*. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 68: 61-67.
171. STOREY, J. ET AL. (1973) Sulfalene with pyrimethamine and chloroquine with pyrimethamine in single-dose treatment of *Plasmodium falciparum* infections. *Bulletin of the World Health Organization*, 49: 275-282.
- See also No. 155.

النسلفالون — ثلاثي المتوبريم

172. CHIN, W. ET AL. (1973) A comparative evaluation of sulfalene-trimethoprim and sulfamethoxine-pyrimethamine against falciparum malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 22: 308-312.
173. DONNO, L. & CATARINELLA, G. (1971) Treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Cameroon with a single dose of antifolic drugs. Part 2: Combination sulfamethopyrazine and trimethoprim. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74: 246-248.
- See also No. 143, 144.

دابسون — بيريميثامين

174. LUCAS, A. O. ET AL. (1969) The suppression of malarial parasitaemia by pyrimethamine in combination with dapsone or sulphamethoxine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 63: 216-229.
175. PONNAMPALAN, J. T., SEOW, C. L. & RÖY, O. S. (1976) A comparative study of the efficacy of chloroquine and a combination of dapsone and pyrimethamine in the prophylaxis of malaria in peninsular Malaysia. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 79: 220-225.
176. VERDRAGER, J., RICHE, A. & CHHEANG, C. M. (1969) Action de l'association diaphénylsulfone-pyriméthamine sur le paludisme à *Plasmodium falciparum* au Cambodge. *Bulletin of the World Health Organization*, 40: 319-324.
- See also No. 157.

توليفات أخرى

177. BLACK, R. H. (1973) Malaria in the Australian army in South Vietnam. Successful use of a proguanil-dapsone combination for chemoprophylaxis of chloroquine-resistant falciparum malaria. *Medical Journal of Australia*, 1: 1265-1270.
178. HURLY, M. G. D. (1959) Potentiation of pyrimethamine by sulphadiazine in human malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 53: 412-413.
179. MCGREDOR, I. A., WILLIAMS, K. & GOODWIN, L. G. (1963) Pyrimethamine and sulphadiazine in treatment of malaria. *British Medical Journal*, 2: 728-729.
- See also No. 121, 123, 159, 162, 164.

البنسليم والثريناق

180. DREISBACH, R. (1970) *Handbook of poisoning*, 9th ed. Los Altos: Lange.
181. POLSON, C. J. & TATTERSALL, R. N. (1969) *Clinical toxicology*, 2nd ed. London: Pitman.

مضادات جديدة للبرداء قيد التطوير

182. BLUMBERG, P. ET AL. (1975) Antimalarials. 7. 2,8-bis (trifluoromethyl)-4-quinoline-methanols. *Journal of Medical Chemistry*, 18: 1122-1126.
183. CANFIELD, C. J. & ROZMAN, R. S. (1974) Clinical testing of new antimalarial compounds. *Bulletin of the World Health Organization*, 50: 203-212.
184. CLYDE, D. F. ET AL. (1976) Suppressive activity of mefloquine in sporozoite-induced human malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 9: 384-386.
185. CLYDE, D. F. ET AL. (1973) Prophylactic activity of a phenanthrene methanol (WR 33063) and a quinoline methanol (WR 30090) in human malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 3: 220-223.
186. GRINDEL, J. M. ET AL. (1976) The absorption, distribution, and excretion in mice of a quinolinemethanol antimalarial, 2, 8-bis(trifluoromethyl)-4-[1-hydroxy-3-(N-*i*-butylamino) propyl] quinoline phosphate (WR 184806). *Drug Metabolism and Disposition*, 4: 133-139.
187. HALL, A. P. (1976) The treatment of malaria. *British Medical Journal*, 1: 323-328.
188. HALL, A. P. ET AL. (1975) Comparison of a 9-phenanthrene methanol (WR 33063), a 4-quinoline methanol (WR 30090), and quinine for falciparum malaria in Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 69: 342-349.
189. LUTZ, R. E. ET AL. (1946) Antimalarials: α -alkyl and dialkylaminomethyl-2-phenyl-4-quinolinemethanols. *Journal of the American Chemical Society*, 68: 1813-1831.
190. MARTIN, D. C. ET AL. (1973) A quinoline methanol (WR 30,090) for treatment of acute malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 3: 214-219.
191. OSBENE, T. S., RUSSELL, P. B. & RANE, L. (1967) 2,4,7-triamino-6-*ortho* substituted arylpteridines. A new series of potent antimalarial agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 10: 431-434.
192. PINDER, R. M. & BURGER, A. (1968) Antimalarials. II. α -(2-piperidyl)- and α -(2-pyridyl)-2-trifluoromethyl-4-quinolinemethanols. *Journal of Medicinal Chemistry*, 11: 267-269.
193. RIECKMANN, K. H. ET AL. (1974) Prophylactic activity of mefloquine hydrochloride (WR 142 490) in drug-resistant malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 51: 375-377.
194. RINEHART, J., ARNOLD, J. & CANFIELD, C. J. (1976) Evaluation of two phenanthrene-methanols for antimalarial activity in man: WR 122,455 and WR 171,669. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 25: 769-774.
195. SCHMIDT, L. H. (1973) Infections with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in the owl monkey—model systems for basic biological and chemotherapeutic studies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 67: 446-474.
196. SCHMIDT, L. H. ET AL. (1978) Antimalarial activities of various 9-phenanthrene-methanols with special attention to WR 122, 455 and WR 171, 669. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 14: 292-314.
197. SCHMIDT, L. H., CROSSBY, R., RASCO, J. & VAUGHAN, D. (1978) Antimalarial activities of various 4-pyridinemethanols with special attention to WR 172,435 and WR 180,409. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 14: 420-435.
198. SCHMIDT, L. H. ET AL. (1978) The antimalarial activities of various 4-quinolinemethanols, with special attention to WR 142,490 (mefloquine). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 13: 1011-1030.
199. TRENNHOLME, G. M. ET AL. (1975) Mefloquine (WR 142,490) in the treatment of human malaria. *Science*, 190: 792-794.
200. WISBLOOLE, F. Y., ed. (1946) *Survey of antimalarial drugs, 1941-1945*. Ann Arbor, Edwards, vol. 1-2.

مقاومة الأدوية في البرداء

201. BOYD, M. F. (1940) On strains or races of the malaria parasites. *American Journal of Tropical Medicine*, 20: 69-80.
202. CLYDE, D. F., SHUTE, G. T. & PRESS, J. (1956) Transfer of pyrimethamine in human milk. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59: 277-284.
203. CLYDE, D. F. (1967) *Malaria in Tanzania*. London, Oxford University Press.
204. CLYDE, D. F. ET AL. (1970) Treatment of falciparum malaria caused by a strain resistant to quinine. *Journal of the American Medical Association*, 213: 2041-2045.
205. COLWELL, E. J. (1972) A review of the drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* in Thailand. *South East Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 3: 190-197.
206. FITCH, C. D. ET AL. (1974) High-affinity accumulation of chloroquine by mouse erythrocytes infected with *Plasmodium berghei*. *Journal of Clinical Investigation*, 54: 24-42.
207. HALL, A. P. (1972) Quinine infusion for recrudescence of falciparum malaria in Vietnam: a controlled study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 21: 851-856.
208. HARINASUTA, J. T., MIGASEN, S. & BOONAG, D. (1962) *UNESCO Fifth Regional Symposium on Scientific Knowledge of Tropical Parasites*, University of Singapore, Paris, United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, p. 148.
209. JAMES, S. P., NICOL, W. D. & SHUTE, P. G. (1932) A study of induced malignant tertian malaria. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 25: 1153-1186.
210. MABERTI, S. (1960) Desarrollo de resistencia a la pirimetamina. Presentación de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela. *Archivos Venezolanos de Medicina Tropical y Parasitología Medical*, 3: 239-259.
211. MCCARTHY, V. C. & CLYDE, D. F. (1974) Comparative efficiency of *Anopheles stephensi* and *Anopheles gambiae* as vectors of drug-resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 23: 313.
212. MCNAMARA, J. V. ET AL. (1967) Acquired decrease in sensitivity to quinine observed during studies with a strain of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 61: 386-395.
213. MACOMBER, P. B., O'BRIEN, R. L. & HAHN, F. E. (1966) Chloroquine: physiological basis of drug resistance in *Plasmodium berghei*. *Science*, 152: 1374-1375.
214. MARTIN, D. C. & ARNOLD, J. D. (1969) Enhanced sensitivity of *P. falciparum* to sulphalene as a consequence of resistance to pyrimethamine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 63: 230-235.
215. MOORE, D. V. & LANIER, J. E. (1961) Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 10: 5-9.
216. NEIVA, A. (1910) Ueber die Bildung einer chininresistenten Rasse des Malariaparasiten. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2: 131-140.
217. NOCHT, B. & WERNER, H. (1910) Beobachtungen über relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 36: 1557-1560.
218. PETERS, W. (1969) Drug resistance in malaria—a perspective. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 63: 25-45.
219. PETERS, W. (1970) *Chemotherapy and drug resistance in malaria*. London, Academic Press.
220. RIECKMANN, K. H. ET AL. (1968) Effects of chloroquine, quinine, and cycloguanil upon the maturation of asexual erythrocytic forms of two strains of *Plasmodium falciparum* in vitro. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 17: 661-671.

221. RIECKMANN, K. H. ET AL. (1978) Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*. An in-vitro microtechnique. *Lancet*, 1: 22-23.
 222. SHUTE, G. T., RAY, A. P. & SANGALANG, R. (1972) Preliminary studies on a Philippine strain of *Plasmodium falciparum* resistant to amodiaquine. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 75: 125-133.
 223. TIGERTT, W. D. & CLYDE, D. F. (1976) Drug resistance in the human malaras. *Antibiotics and Chemotherapy*, 20: 246-272.
 - 223a. UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE, CENTER FOR DISEASE CONTROL. (1978) *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 27: 463-464.
 224. WILSON, T., MUNRO, D. S. & RICHARD, D. R. (1952) Proguanil-resistance in Malayan strains of *Plasmodium vivax*. *British Medical Journal*, 1: 564-568.
- See also No. 2 and 115.

الاستعمال السريري والوقائي للأدوية المضادة للبرداء^(١)

225. ADAMS, A. R. D. & MAEGRAITH, B. G. (1976) *Clinical tropical medicine*, 6th ed. Oxford, Blackwell.
226. ALVING, A. S. ET AL. (1948) Studies on the chronic toxicity of chloroquine. *Journal of Clinical Investigation*, 27: 60-65.
227. ALVING, A. S. ET AL. (1960) Mitigation of the haemolytic effect of primaquine by intermittent drug administration. *Bulletin of the World Health Organization*, 22: 621-631.
228. ARNOLD, J. D. (1969) Prophylactic chemotherapy of malaria. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 45: 1065-1076.
229. BARBIER, M. (1978) Prophylaxie du paludisme. Quels médicaments choisir? *Concours médical*, 100 (29): 4743-4751.
230. BENTSI-ENCHILL, K. O. (1977) Ocular chloroquine toxicity in Ghana: A preliminary report. *Ghana Medical Journal*, 86: 119-131.
231. BERTRAND, E. (1968) Le traitement du paludisme. *Vie médicale*, 49: 731-740.
232. BLINFORD, C. H. & CONNOR, D. H., ed. (1978) *Pathology of tropical and extraordinary diseases*. Washington. United States Armed Forces Institute of Pathology, vol. 1.
233. BLACK, R. H. (1973) Malaria in the Australian Army in South Vietnam; successful use of a proguanil-dapsone combination for the chemoprophylaxis of chloroquine-resistant falciparum malaria. *Medical Journal of Australia*, 1: 1265-1270.
234. BLACK, R. H. (1977) The prevention and treatment of malaria. *Medical Journal of Australia*, 1, 929-933.
235. BRUCE-CHWATT, L. J. (1974) Transfusion malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 50: 337-346.
236. BRUCE-CHWATT, L. J. (1978) Malaria. In: Jelliffe, D. B. & Stanfield, J. P., ed. *Diseases of children in the subtropics and tropics*, 2nd ed. London, Arnold, pp. 827-857.

(١) توجد في المراجع رقم ١٠٩ مراجع عديدة تتناول معالجة الجذاء (الملاريا) والوقاية منها

237. CAHILL, K. M., ed. (1969) Symposium on malaria. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 45: 997-1086.
238. CANFIELD, C. J. (1969) Renal and haematologic complications of acute falciparum malaria. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 45: 1043-1057.
239. CANFIELD, C. J. ET AL. (1973) Treatment of falciparum malaria from Vietnam with a phenanthrene methanol. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 3: 224-227.
240. CENTER FOR DISEASE CONTROL (1978) Chemoprophylaxis of malaria. *Morbidity and Mortality Weekly Reports, US Public Health Service*, 27, No. 10, Supplement.
241. CIUCK, M. ET AL. (1962) Association chloroquine/primaquine dans le traitement radical des infections à rechutes dues au P. vivax. *Archives roumaines de Pathologie expérimentale et de Microbiologie*, 21: 485-492.
242. CLYDE, D. F. ET AL. (1971) Antimalarial effects of tetracyclines in man. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74: 238-242.
243. CLYDE, D. F. & MCCARTHY, V. C. (1977) Radical cure of Chesson strain vivax malaria in man by 7 days of treatment with primaquine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26: 562-563.
244. COLLOMB, H. & REY, M. (1967) L'accès pernicieux palustre en zone d'endémie. *Médecine d'Afrique noire*, 14: 219-223.
245. CONTAKOS, P. G. (1969) Treatment of malaria infection. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 45: 1077-1085.
246. DAVEY, T. H. & WILSON, T. (1971) *The control of disease in the tropics*, 4th ed., London, Lewis.
247. DAVIES, D. M. (1977) *Textbook of adverse drug reactions*. London, Oxford University Press.
248. DIOP, I. & SOU, A. (1973) Traitement du paludisme neurologique par l'association Fansidar Hydergine. *Bulletin de la Société de Médecine d'Afrique noire*, 18: 357-366.
249. DONNO, L., RICCARDI, M. L. & SOLDATI, M. (1968) Nuovi orientamenti della terapia della malaria con farmaci ad attività antifolia. *Rivista di Parassitologia*, 29: 101-109.
250. EALES, E. (1974) Acute falciparum malaria: Complications and treatment. *South African Medical Journal*, 48: 1386-1389.
251. EDINGTON, G. & GILLES, H. M. (1976) *Pathology in the tropics*, 2nd ed. London, Arnold.
252. FARINAUD, M. E. & CHOUHARA, R. (1954) La prophylaxie du paludisme dans les pays montagneux du Sud Vietnam. *Bulletin of the World Health Organization*, 11: 793-838.
253. GARNHAM, P. C. C. (1967) Relapse and latency in malaria. *Protozoology*, 2: 55-64.
254. GENTILINI, M., DUFLQ, B. & DANIS, M. (1974) Traitement des maladies parasitaires: paludisme. *Concours médical, Suppl.* No 38.
255. GILLES, H. M. (1967) Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency, sickling and malaria in African children in South Western Nigeria. *Lancet* i: 138-140.
256. GRIFFIN, J. P. & D'ARCY, P. E. (1975) *A manual of adverse drug interactions*. Bristol, Wright.
257. HALL, A. P. (1977) The treatment of severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 71: 367-377.
258. HALL, A. P. ET AL. (1975) Falciparum malaria semi-resistant to clindamycin. *British Medical Journal*, 2: 12-14.

259. HALL, A. P. ET AL. (1975) Falciparum malaria cured by quinine followed by sulphadoxine-pyrimethamine. *British Medical Journal*, 2: 15-17.
260. JACKSON, R. C. & WOODRUFF, A. W. (1962) The artificial kidney in malaria and blackwater fever. *British Medical Journal*, 2: 1367-1372.
261. LAROUZE, B. ET AL. (1978) Le paludisme. *Concours médical*, 100: 2742-2755.
262. MARSDEN, P. D. & BRUCE-CHWATT, L. J. (1975) Cerebral malaria. In: Hornabrook, R. W., ed. *Topics in tropical neurology*. Philadelphia, Davis, pp. 29-43.
263. MICHEL, R. (1968) Etude comparée de l'association sulfalène-pyriméthamine et du sulfalène seul en chimioprophylaxie palustre de masse. *Médecine tropicale*, 28: 488-494.
264. MICHEL, R. & MACGREGOR, I. A. (1971) Chimioprophylaxie antipaludique et immunité. *Bulletin de la Société médicale d'Afrique noire*, 16: 207-214.
265. MILLER, L. H. ET AL. (1974) Evaluation of clindamycin in combination with quinine against multidrug-resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 23: 565-569.
266. MILLER, L. H. (1974) Transfusion malaria. In: Greenwald, T. J. & Jamieson, G. A., ed. *Proceedings of the American Red Cross Sixth Scientific Symposium*, New York, Grune and Stratton.
267. NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE (1969) Symposium on malaria. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 45: 997-1181.
268. MAEGRAITH, B. G. (1948) *Pathological processes in malaria and blackwater fever*. Oxford, Blackwell.
269. MAEGRAITH, B. G. & GILLES, H. M. (1971) *Management and treatment of tropical diseases*. Oxford, Blackwell.
270. MAEGRAITH, B. G. (1977) Interdependence. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 26: 344-355.
271. MARTIN, M. (1965) *Pathologie exotique*, Paris, Doin.
272. PAYET, M. ET AL. (1968) *Epidémiologie et prophylaxie des endémies dominantes en Afrique noire*, Paris, Masson.
273. REID, A. M., GOLDSMITH, H. J. & WRIGHT, F. K. (1967) Peritoneal dialysis in acute renal failure following malaria. *Lancet*, 2: 436-439.
274. *Revue du Praticien* (1977) 27 (37): 2339-2418. Numéro spécial: Paludisme.
275. ROSENHEIM, M. L. & MOULTON, R., ed. (1958) *Sensitivity reactions to drugs. A Symposium organized by the Council for International Organizations of Medical Sciences*, Oxford, Blackwell.
276. SCHNEIDER, J. (1960) *Le paludisme*. Extract from *Feuillets du Praticien*, 198.
277. SCHNEIDER, J. (1962) *Les maladies tropicales dans la pratique médicale courante*, Paris, Masson.
278. SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE (1966) Réunions d'information sur le paludisme, Paris, 7 & 8 juin 1966. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 59 (4): 459-704.
279. TARLOV, A. R. ET AL. (1962) Primaquine sensitivity. *Archives of International Medicine*, 109: 209-234.
280. TORO, G. & ROMAN, G. (1978) Cerebral malaria. *Archives of Neurology*, 35: 271-275.
281. TRENHOLMES, G. M. ET AL. (1975) Mefloquine (WR 142,490) in the treatment of human malaria. *Science*, 190: 792-794.

282. VINCKE, I. H. (1954) Prophylaxie médicamenteuse du paludisme en zone rurale. *Bulletin of the World Health Organization*, 11: 785-792.
 283. WILCOCKS, C. & MANSON-BAHR, P. E. C. (1972) *Manson's tropical diseases*, 17th ed. London, Baillière Tindall.
 284. WOODRUFF, A. W., ed. (1974) *Medicine in the tropics*. London, Churchill Livingstone.
 285. WHO Technical Report Series, No. 294, 1965 (*Integration of mass campaigns against specific diseases into general health services: report of a WHO Study Group*).
 286. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1974) Symposium on malaria research, Rabat. *Bulletin of the World Health Organization*, 50, No. 3-4.
- See also No. 45, 177, 187.

مراجع إضافية

دواليات المركبات المستخدمة حالياً

287. FERONE, R. ET AL. *P. berghei* dihydrofolate reductase. *Molecular Pharmacology*, 5: 49-59.
288. McCHESNEY, E. W. ET AL. (1966) Studies of the metabolism of some compounds of the 4-amino-7-chloroquinoline series. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 151: 482-493.

مضادات جديدة للبرداء قيد التطوير

289. LÓPEZ ANTUÑANO, F. J. & WERNSDORFER, W. H. (1979) *In vitro* response of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* to mefloquine. *Bulletin of the World Health Organization*, 57: 663-665.
290. RICHARDS, W. H. G. (1979) Some promising leads in experimental antimalarial drugs. In: Adolphe, M., ed., *Advances in pharmacology and therapeutics*, vol. 10, Oxford and New York, Pergamon Press.
291. SCHMIDT, L. H. (1978) *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). I. The course of untreated infections. II. Responses to chloroquine, quinine and pyrimethamine. III. Methods employed in the search for new blood schizontocidal drugs. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 27: 671-737.
292. SCHMIDT, L. H. & CROSSBY, R. (1978) Antimalarial activities of WR 194 965, an α -amino-o-cresol derivative. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 14: 672-679.
293. SCHMIDT, L. H. ET AL. (1978) Antimalarial activities of the 4-quinolinemethanols WR 184, 806 and WR 226, 253. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 14: 680-689.
294. STRUBE, R. E. (1975) The search for new antimalarial drugs. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 78: 171-185.

مقاومة الأدوية في البرداء

295. CAMPBELL, C. C. ET AL. (1979) Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* from East Africa. Cultivation and drug sensitivity of the Tanzanian 1/CDC strain from an American tourist. *Lancet*, 2: 1151-1154.
296. RUMANS, L. W. ET AL. (1979) Fansidar-resistant *falciparum* malaria in Indonesia. *Lancet*, 2: 581.
297. TRAUBER, W. & JENSEN, J. B. (1976) Human malaria parasites in continuous culture. *Science*, 193: 673-675.

298. WERNSDORFER, W. H. (1980) Field evaluation of drug resistance in malaria; *in vitro* micro-test. *Acta Tropica*, 37: 222-227.

الاستعمال السريري والوقائي للأدوية المضادة للبرداء

299. CHONGSUPHAJASIDDHI, T. ET AL. (1979) Treatment of falciparum malaria in Thai children. *South East Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 10: 132-141.
300. DOHERSTYN, E. B. ET AL. (1979) Treatment of vivax malaria with sulfadoxine-pyrimethamine and with pyrimethamine alone. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 73: 15-17.



1998